

**ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

NGUYỄN VĂN TUẤN

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ
TGF-beta1 VÀ hs-CRP HUYẾT THANH
Ở BỆNH NHÂN BỊ BỆNH THẬN MẠN**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2015

**ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

NGUYỄN VĂN TUẤN

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ
TGF-beta1 VÀ hs-CRP HUYẾT THANH
Ở BỆNH NHÂN BỊ BỆNH THẬN MẠN**

Chuyên ngành: NỘI – THẬN TIẾT NIỆU

Mã số: 62 72 01 46

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS.TS. VÕ TAM**
- 2. PGS.TS. HOÀNG BÙI BẢO**

HUẾ - 2015

LỜI CAM ĐOAN

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

Huế, tháng 05 năm 2015

Ký tên

Nguyễn Văn Tuấn

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin chân thành cảm ơn với tất cả lòng biết ơn sâu sắc đến:

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

Ban Đào tạo Sau đại học – Đại học Huế, Phòng Đào tạo Sau đại học, Ban Chủ nhiệm Bộ môn Nội Trường Đại học Y Dược Huế, Ban Chủ nhiệm khoa Hóa Sinh Bệnh viện Trung ương Huế.

Ban Giám hiệu Trường Đại học Y khoa Vinh, Ban Giám đốc Bệnh viện Hữu nghị đa khoa Nghệ An đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi thực hiện luận án này.

PGS.TS Võ Tam, Phó hiệu trưởng Trường Đại học Y Dược Huế, Trưởng khoa Nội Thận – Cơ xương khớp Bệnh viện Trung ương Huế, là người thầy trực tiếp hướng dẫn luận án, đã tận tình giúp đỡ, hướng dẫn và động viên tôi trong quá trình thực hiện luận án.

PGS.TS Hoàng Bùi Bảo, Trưởng phòng Đào tạo sau đại học Trường Đại học Y Dược Huế, là người thầy trực tiếp hướng dẫn luận án, đã tận tình giúp đỡ, hướng dẫn và động viên tôi trong quá trình thực hiện luận án.

GS.TS Trần Hữu Dàng, Nguyên Phó hiệu trưởng Trường Đại học Y dược Huế đã tận tình hướng dẫn trong quá trình thực hiện luận án.

GS.TS Huỳnh Văn Minh, Nguyên Trưởng Bộ môn Nội Trường Đại học Y dược Huế đã tận tình hướng dẫn và sửa chữa luận án.

PGS.TS Hoàng Thị Thu Hương đã tận tình hướng dẫn trong quá trình thực hiện luận án.

Thạc sĩ Bác sĩ CKII Lê Thị Phương Anh, Trưởng khoa Hóa sinh Bệnh viện Trung ương Huế đã trực tiếp giúp đỡ trong quá trình thực hiện luận án.

Tất cả các Giáo sư, Phó Giáo sư, Tiến sĩ, Bác sĩ và Cử nhân thuộc Bộ môn Nội Trường Đại học Y Dược Huế đã nhiệt tình giúp đỡ và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi khi tiến hành nghiên cứu.

Tất cả bệnh nhân và thân nhân của bệnh nhân, những người tham gia vào nhóm chứng đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thu thập số liệu.

Xin cảm ơn gia đình, bạn bè đã thương yêu, giúp đỡ và là nguồn động viên khích lệ đối với tôi trong quá trình học tập và thực hiện luận án này.

Huế, 2015

Nguyễn Văn Tuấn

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

| | |
|--|---|
| AHA (American Heart Association) | : Hội Tim mạch Hoa Kỳ |
| BMI (Body Mass Index) | : Chỉ số khối cơ thể |
| BT | : Bình thường |
| BTM | : Bệnh thận mạn |
| CDC (Center for Disease Control and Prevention) | : Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa bệnh tật Hoa Kỳ |
| CRP (C-reactive Protein) | : Protein phản ứng C |
| EMT (Epithelial-to-Mesenchymal Transition) | : Chuyển đổi biểu mô thành trung mô |
| FSGS (Focal Segmental Glomerulosclerosis) | : Xơ hóa cầu thận ổ đoạn |
| GĐ | : Giai đoạn |
| HATB | : Huyết áp trung bình |
| HATT | : Huyết áp tâm thu |
| HATTr | : Huyết áp tâm trương |
| HC | : Hồng cầu |
| hs-CRP (high sensitivity C-reactive Protein) | : Protein phản ứng C độ nhạy cao |
| ICAM-1 (intercellular adhesion molecule -1) | : Phân tử kết dính gian bào -1 |
| IL-6 | : Interleukin - 6 |
| MLCT | : Mức lọc cầu thận |
| NCTM | : Nguy cơ tim mạch |
| NKF (National Kidney Foundation) | : Hội Thận quốc gia Hoa Kỳ |
| STM | : Suy thận mạn |
| TGF-beta1 (Transforming Growth Factor-beta1) | : Yếu tố tăng trưởng chuyển đổi TGF-beta1 |
| THA | : Tăng huyết áp |
| TNF- α (Tumor necrosis factor- α) | : Yếu tố hoại tử u - α |
| VCTM | : Viêm cầu thận mạn |

MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ, BẢNG

| | Trang |
|---|--------------|
| ĐẶT VẤN ĐỀ | 1 |
| CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU | 4 |
| 1.1. Bệnh thận mạn | 4 |
| 1.2. Transforming growth factor – beta1 trong bệnh lý thận mạn | 14 |
| 1.3. Protein phản ứng C độ nhạy cao trong bệnh lý thận mạn | 26 |
| 1.4. Tình hình nghiên cứu về TGF-beta1 và hs-CRP ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn | 30 |
| CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU | 34 |
| 2.1. Đối tượng nghiên cứu | 34 |
| 2.2. Phương pháp nghiên cứu | 38 |
| CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU | 52 |
| 3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu | 52 |
| 3.2. Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh của đối tượng nghiên cứu | 60 |
| 3.2.1. Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh của các nhóm đối tượng nghiên cứu | 60 |
| 3.2.2. Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh của đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi và giới | 66 |
| 3.2.3. Tỷ lệ bệnh nhân tăng nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh ở các nhóm đối tượng nghiên cứu | 68 |

| | |
|--|----|
| 3.3. Liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với một số chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn | 70 |
| 3.3.1. Liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với một số chỉ số nhân trắc ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn | 70 |
| 3.3.2. Liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với huyết áp ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn | 72 |
| 3.3.3. Liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với tình trạng thiếu máu và một số chỉ số huyết học ở nhóm bệnh thận mạn | 75 |
| 3.3.4. Liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với một số chỉ số chức năng thận ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn | 79 |
| 3.3.5. Liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với nồng độ protit và albumin huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn | 82 |
| 3.3.6. Liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với nồng độ hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn | 83 |
| CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN | 84 |
| 4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu | 84 |
| 4.2. Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh của đối tượng nghiên cứu | 89 |
| 4.2.1. Nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn | 89 |
| 4.2.2. Nồng độ hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn | 92 |
| 4.2.3. Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh của đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi | 95 |
| 4.2.4. Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh của đối tượng nghiên cứu theo giới | 96 |
| 4.2.5. Tỷ lệ tăng nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh của bệnh nhân bị bệnh thận mạn | 97 |

| | |
|---|-----|
| 4.3. Liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với một số chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn | 100 |
| 4.3.1. Liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với một số chỉ số nhân trắc ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn | 100 |
| 4.3.2. Liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với huyết áp ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn | 102 |
| 4.3.3. Liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với tình trạng thiếu máu và một số chỉ số huyết học ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn | 104 |
| 4.3.4. Liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với một số chỉ số chức năng thận ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn | 106 |
| 4.3.5. Liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với nồng độ protit và albumin huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn | 108 |
| 4.3.6. Liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với nồng độ hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn | 109 |
| KẾT LUẬN | 112 |
| KIẾN NGHỊ | 114 |
| Danh mục các công trình nghiên cứu liên quan đến luận án | |
| TÀI LIỆU THAM KHẢO | |
| PHỤ LỤC 1: Protocol nghiên cứu | |
| PHỤ LỤC 2: Danh sách bệnh nhân nghiên cứu | |
| PHỤ LỤC 3: Danh sách bệnh nhân xét nghiệm TGF-beta1 và hs-CRP | |
| PHỤ LỤC 4: Một số hình ảnh liên quan đến luận án | |

DANH MỤC CÁC BẢNG

| Bảng | Tên bảng | Trang |
|-------------|--|--------------|
| 2.1 | Các giai đoạn của bệnh thận mạn | 37 |
| 2.2 | Tăng huyết áp theo WHO/ISH 2004 và Hội tăng huyết áp Việt Nam 2013 | 49 |
| 3.1 | Đặc điểm về tuổi, giới của đối tượng nghiên cứu | 53 |
| 3.2 | Đặc điểm nhân trắc của các đối tượng nghiên cứu | 54 |
| 3.3 | Đặc điểm nhân trắc của đối tượng nghiên cứu theo giai đoạn bệnh thận mạn | 55 |
| 3.4 | Chỉ số huyết học và chức năng thận của đối tượng nghiên cứu | 56 |
| 3.5 | Chỉ số huyết học và chức năng thận của đối tượng nghiên cứu theo giai đoạn bệnh thận mạn | 57 |
| 3.6 | Đặc điểm huyết áp của các đối tượng nghiên cứu | 58 |
| 3.7 | So sánh huyết áp của đối tượng nghiên cứu ở nhóm người bình thường và các giai đoạn bệnh thận mạn | 59 |
| 3.8 | Phân bố nhóm người bình thường và nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn theo tam phân vị nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh | 60 |
| 3.9 | Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh ở người bình thường và bệnh nhân bệnh thận mạn | 61 |
| 3.10 | Phân bố nhóm người bình thường, nhóm BTM có MLCT $\geq 60/\text{ml/ph}/1,73\text{m}^2$ và nhóm BTM có MLCT $< 60/\text{ml/ph}/1,73\text{m}^2$ theo tam phân vị nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh | 62 |
| 3.11 | Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh có MLCT $\geq 60/\text{ml/ph}/1,73\text{m}^2$ so với nhóm bệnh có MLCT $< 60/\text{ml/ph}/1,73\text{m}^2$ | 63 |
| 3.12 | Phân bố giai đoạn bệnh thận mạn theo tam phân vị nồng | 64 |

| | | |
|------|--|----|
| | độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh | |
| 3.13 | Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh theo giai đoạn bệnh thận mạn | 65 |
| 3.14 | Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh của đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi | 66 |
| 3.15 | Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh của đối tượng nghiên cứu theo giới | 67 |
| 3.16 | Tỷ lệ tăng nồng độ TGF-beta1 huyết thanh và tỷ lệ tăng nồng độ hs-CRP của nhóm bệnh thận mạn | 68 |
| 3.17 | Tỷ lệ tăng nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh theo các giai đoạn bệnh thận mạn | 69 |
| 3.18 | Nguy cơ tim mạch theo nồng độ hs-CRP huyết thanh | 69 |
| 3.19 | Chỉ số nhân trắc theo tam phân vị nồng độ TGF-beta1 ở bệnh nhân bệnh thận mạn | 70 |
| 3.20 | Chỉ số nhân trắc theo tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn | 71 |
| 3.21 | Hệ số tương quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với chỉ số nhân trắc ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn | 71 |
| 3.22 | Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có THA và không THA | 72 |
| 3.23 | Đặc điểm huyết áp theo tam phân vị nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn | 72 |
| 3.24 | Đặc điểm huyết áp theo tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn | 73 |
| 3.25 | Hệ số tương quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với các chỉ số huyết áp ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn | 74 |
| 3.26 | Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh | 75 |

| | | |
|------|---|----|
| | nhân bệnh thận mạn có thiếu máu và không thiếu máu | |
| 3.27 | Các chỉ số huyết học theo tam phân vị nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn | 76 |
| 3.28 | Các chỉ số huyết học theo tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn | 77 |
| 3.29 | Hệ số tương quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với một số chỉ số huyết học ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn | 77 |
| 3.30 | Các chỉ số chức năng thận theo tam phân vị nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn | 79 |
| 3.31 | Các chỉ số chức năng thận theo tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn | 80 |
| 3.32 | Hệ số tương quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với một số chỉ số chức năng thận ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn | 80 |
| 3.33 | Hệ số tương quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP với nồng độ protit và albumin huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn | 82 |
| 3.34 | Nồng độ TGF-beta1 huyết thanh theo tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn | 83 |

DANH MỤC CÁC HÌNH

| Hình | Tên hình | Trang |
|------|--|-------|
| 1.1 | Quá trình chuyển đổi sau dịch mã của TGF-beta1 | 15 |
| 1.2 | Con đường tín hiệu của TGF-beta1 tới nhân tế bào | 17 |
| 1.3 | Cấu trúc phân tử và hình thái học của CRP | 27 |

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

| Biểu đồ | Tên biểu đồ | Trang |
|----------------|---|--------------|
| 3.1 | Số lượng các nhóm đối tượng nghiên cứu theo giới | 52 |
| 3.2 | Tương quan giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với chỉ số HATT ở bệnh nhân bệnh thận mạn | 74 |
| 3.3 | Tương quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với chỉ số HATT ở bệnh nhân bệnh thận mạn | 75 |
| 3.4 | Tương quan giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với nồng độ Hemoglobin máu ở bệnh nhân bệnh thận mạn | 78 |
| 3.5 | Tương quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với nồng độ Hemoglobin máu ở bệnh nhân bệnh thận mạn | 78 |
| 3.6 | Tương quan giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với MLCT ở bệnh nhân bệnh thận mạn | 81 |
| 3.7 | Tương quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với MLCT ở bệnh nhân bệnh thận mạn | 81 |
| 3.8 | Tương quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với nồng độ albumin huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn. | 82 |
| 3.9 | Tương quan giữa nồng độ TGF-beta1 với nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn | 83 |

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

| Sơ đồ | Tên sơ đồ | Trang |
|--------------|--|--------------|
| 1.1 | Vai trò của TGF-beta1 dẫn đến xơ cứng cầu thận và xơ hóa kẽ thận trong bệnh thận mạn | 21 |
| 2.1 | Sơ đồ thiết kế các bước thực hiện trong nghiên cứu | 48 |

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Tính cấp thiết của đề tài

Tổn thương thận mạn tính là quá trình tiến triển liên tục mà hậu quả cuối cùng là suy thận mạn giai đoạn cuối, cho dù tổn thương ban đầu là ở cầu thận hay kẽ thận. Đây là vấn đề sức khỏe có tính toàn cầu, với tỷ lệ mắc bệnh tăng nhanh và chi phí điều trị khổng lồ. Ở Mỹ tỷ lệ bệnh thận giai đoạn 1 - 4 tăng từ 10% từ giai đoạn năm 1988 - 1994 lên 13,1% giai đoạn 1999 - 2004 [29]. Một điều tra cắt ngang ở Trung Quốc vào năm 2012 cho thấy tỷ lệ mắc bệnh thận mạn ở Trung Quốc là 10,8% tương đương 119,5 triệu người, trong đó tỷ lệ có suy thận mạn là 1,7% [102]. Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào ở quy mô toàn quốc về tỷ lệ mắc bệnh thận mạn tính, chủ yếu là các kết quả báo cáo mang tính chất dịch tễ của một vùng cụ thể. Tác giả Võ Tam cho thấy tỷ lệ suy thận mạn ở tỉnh Thừa Thiên Huế chiếm 0,92% trong số người trong cộng đồng được khảo sát [10].

Tiến triển của bệnh thận mạn phụ thuộc vào tốc độ xơ hóa thận và từ đó làm giảm mức lọc cầu thận. Có nhiều yếu tố thúc đẩy quá trình xơ hóa thận ở bệnh nhân bệnh thận mạn trong đó có vai trò của yếu tố sinh học gây xơ và tình trạng viêm mạn tính ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn [8].

Transforming Growth Factor - beta1 (TGF-beta1: yếu tố tăng trưởng chuyển đổi - beta1) là yếu tố sinh học gây xơ. Ở thận, TGF-beta1 góp phần quan trọng vào cơ chế gây xơ hóa thận dẫn đến giảm mức lọc cầu thận. Ở cầu thận, TGF-beta1 đóng vai trò chính vào sự biến đổi màng lọc cầu thận, xơ hóa cầu thận, làm giảm bề mặt lọc và cuối cùng gây ra xẹp cuộn tiểu cầu thận. Ở ống thận, TGF-beta1 tham gia cả trực tiếp và gián tiếp vào sự thoái hóa ống thận [58].

high sensitivity C-reactive Protein (hs-CRP: Protein phản ứng C độ nhạy cao) là chất chỉ điểm sinh học cổ điển của tình trạng viêm. Ngoài giá trị là yếu tố nguy cơ đối với các biến cố tim mạch, hs-CRP còn liên quan đến nguy cơ tiến triển nhanh của bệnh lý thận mạn và giảm mức lọc cầu thận ở bệnh nhân bệnh thận mạn [91], [97].

Các công trình nghiên cứu ở nước ngoài trên bệnh nhân bị bệnh thận mạn cho thấy nồng độ TGF-beta1 gia tăng ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn và ngược lại nó tham gia vào cơ chế gây xơ thận để từ đó dẫn đến suy giảm chức năng thận ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn, cũng qua các nghiên cứu này cho thấy nồng độ TGF-beta1 huyết thanh có liên quan đến yếu tố chủng tộc, màu da [22].

Tình trạng viêm mạn tính ở bệnh nhân bệnh thận mạn làm gia tăng tổng hợp TGF-beta1 và ngược lại chính sự gia tăng nồng độ TGF-beta1 huyết thanh lại gây ra tình trạng xơ hóa thận từ đó dẫn đến giảm mức lọc cầu thận ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn [51], [98].

Hiện nay, trên thế giới đã có một số nghiên cứu về nồng độ TGF-beta1, hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn do tăng huyết áp và đái tháo đường và đang tiến hành các thử nghiệm lâm sàng về ức chế TGF-beta1 và viêm với mục đích làm chậm tiến triển bệnh thận mạn [27], [90], [94].

Tuy nhiên, ở trong nước chưa có một nghiên cứu nào về nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn. Đồng thời để tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ yếu tố sinh học gây xơ là TGF-beta1 với tình trạng viêm mà chất chỉ điểm sinh học là hs-CRP ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài:

“Nghiên cứu nồng độ TGF-beta1 và hs- huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn”.

2. Mục tiêu nghiên cứu của đề tài

1. Xác định nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn do viêm cầu thận mạn.

2. Khảo sát mối liên quan của nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với tuổi, giới, chỉ số BMI, huyết áp, nồng độ hemoglobin máu, mức lọc cầu thận, nồng độ albumin huyết thanh và mối liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với nồng độ hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn do viêm cầu thận mạn.

3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài

- **Ý nghĩa khoa học:** Nghiên cứu về nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn là một nghiên cứu mới chưa được thực hiện ở trong nước. Kết quả nghiên cứu sẽ góp phần cung cấp thêm hiểu biết về sự biến đổi nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP trong quá trình đánh giá, tiên lượng bệnh nhân bị bệnh thận mạn.

- Ý nghĩa thực tiễn:

+ Góp phần xác định sự biến đổi nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn.

+ Nghiên cứu về sự biến đổi nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn cung cấp cho người làm lâm sàng thêm một kênh thông tin cần thiết trong việc tiên lượng bệnh nhân bị bệnh thận mạn cũng như sử dụng các biện pháp điều trị để làm chậm tiến triển đến bệnh thận mạn giai đoạn cuối và dự phòng các biến cố tim mạch ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. BỆNH THẬN MẠN

Theo Hội thận quốc gia Hoa Kỳ (NKF/KDIGO) 2012, một số thuật ngữ về bệnh thận mạn được định nghĩa như sau [48].

1.1.1. Bệnh thận mạn

Bệnh nhân được xác định là bị bệnh thận mạn khi có bất thường cấu trúc hoặc chức năng của thận kéo dài trên 3 tháng.

Tiêu chuẩn xác định bệnh thận mạn:

- Các dấu hiệu tổn thương thận (từ 3 tháng trở lên):

+ Albumin niệu (albumin niệu ≥ 30 mg/24 giờ hoặc tỷ lệ albumin niệu/creatinin niệu ≥ 30 mg/g).

+ Hồng cầu niệu.

+ Các bất thường về điện giải do rối loạn chức năng ống thận.

+ Các bất thường được phát hiện qua khai thác tiền sử.

+ Các bất thường được phát hiện qua các phương tiện thăm dò hình ảnh.

+ Tiền sử ghép thận.

- Và hoặc mức lọc cầu thận giảm dưới $60 \text{ ml/ph}/1,73^2$ từ 3 tháng trở lên [48].

Cũng theo Hội thận quốc gia Hoa Kỳ - 2012, khi dựa vào mức lọc cầu thận có các định nghĩa như sau [48]:

- Khi mức lọc cầu thận $\geq 90 \text{ ml/ph}/1,73\text{m}^2$: tương ứng với chức năng thận bình thường.

- Khi mức lọc cầu thận dưới $60 \text{ ml/ph}/1,73\text{m}^2$: luôn tương ứng với suy thận, dù có hoặc không có những chỉ điểm của bệnh lý thận.

- Khi mức lọc cầu thận từ giữa 60 đến $89 \text{ ml/ph}/1,73\text{m}^2$ có thể là bình thường hoặc giảm chức năng thận, tùy thuộc vào có hoặc không có các bất thường về thận đi kèm.

Trong đó protein niệu kéo dài và liên tục là một trong những dấu ấn thường gặp và quan trọng trong việc xác định có tổn thương thận trong thực hành lâm sàng [17].

1.1.2. Suy thận mạn

Suy thận mạn là tình trạng suy giảm chức năng thận mạn tính không hồi phục theo thời gian nhiều tháng, nhiều năm, do tổn thương không hồi phục về số lượng và chức năng của các nephron.

Khái niệm bệnh thận mạn tính đã bao hàm cả suy thận mạn. Suy thận mạn được xác định khi bệnh nhân bị bệnh thận mạn có mức lọc cầu thận < 60 ml/ph/1,73m² [17].

1.1.3. Nguyên nhân bệnh thận mạn

- Ở nước ngoài: Các bệnh viêm cầu thận, viêm thận bể thận ở các nước Âu Mỹ giảm đi rõ rệt, các bệnh lý thận bẩm sinh di truyền không thay đổi. Trong khi đó bệnh thận mạn do các bệnh mạch máu thận, đái tháo đường tăng lên đáng kể [99], [103].

- Ở khu vực châu Á thì viêm cầu thận mạn (VCTM) và viêm thận bể thận mạn (VTBTM) vẫn là hai nguyên nhân chính dẫn đến suy thận mạn [81], [102].

- Nguyên nhân suy thận mạn ở Việt Nam:

+ Theo tác giả Nguyễn Văn Xang, Đỗ Thị Liệu, nguyên nhân của suy thận mạn được chia thành các nhóm dưới đây [17]:

* Bệnh viêm cầu thận mạn bao gồm do viêm cầu thận cấp dẫn đến, do hội chứng thận hư, do viêm cầu thận ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống, bệnh thận đái tháo đường, Scholein Henoch, ... Nhóm này chiếm khoảng 40% nguyên nhân của suy thận mạn.

* Bệnh viêm thận bể thận mạn chiếm tỷ lệ 30%.

* Bệnh mạch máu thận bao gồm xơ mạch thận lành tính hoặc ác tính, huyết khối vi mạch thận, viêm quanh động mạch dạng nút, tắc tĩnh mạch thận.

* Bệnh thận bẩm sinh di truyền hoặc không di truyền bao gồm thận đa nang, loạn sản thận, hội chứng Alport, bệnh thận chuyển hóa.

+ Theo tác giả Võ Tam, nghiên cứu tình hình và đặc điểm suy thận mạn ở người trưởng thành trong một số vùng thuộc tỉnh Thừa thiên Huế cho thấy nguyên nhân gây suy thận mạn do viêm thận bể thận mạn chiếm tỷ lệ 55,00%; còn nguyên nhân gây suy thận mạn do viêm cầu thận mạn chiếm tỷ lệ 37,5% [10].

1.1.4. Chẩn đoán bệnh thận mạn

1.1.4.1. Chẩn đoán xác định bệnh thận mạn

- Bệnh nhân được chẩn đoán bị bệnh thận mạn dựa theo các tiêu chuẩn của Hội thận học Hoa Kỳ 2012 (NKF/KDIGO-2012) [48]:

Có các dấu hiệu tổn thương thận [bao gồm: albumin niệu, hồng cầu niệu, các bất thường về điện giải do rối loạn chức năng ống thận, các bất thường được phát hiện qua khai thác tiền sử, các bất thường được phát hiện qua các phương tiện thăm dò hình ảnh):

Và / hoặc bệnh nhân có mức lọc cầu thận $< 60 \text{ ml/ph}/1,73\text{m}^2$.

+ Nếu thời gian > 3 tháng, bệnh thận mạn được xác định chẩn đoán.

+ Nếu thời gian không > 3 tháng hoặc không rõ ràng, bệnh thận mạn không được xác định. Bệnh nhân có thể bị bệnh thận mạn và cần tiếp tục theo dõi.

- Suy thận mạn tính được chẩn đoán khi bệnh nhân bị bệnh thận mạn có mức lọc cầu thận $< 60 \text{ ml/ph}/1,73\text{m}^2$ [17].

1.1.4.2. Chẩn đoán giai đoạn bệnh thận mạn

Tổn thương thận mạn tiến triển thành bệnh thận mạn giai đoạn cuối có thể kéo dài từ 5 - 10 năm hoặc lâu hơn tùy thuộc vào sự giảm sút số lượng nephron chức năng biểu hiện bằng giảm mức lọc cầu thận. Hiện nay, các tác giả trong nước đều thống nhất chia bệnh thận mạn thành 5 giai đoạn theo Hội thận quốc gia Hoa Kỳ - 2012 [12], [17], [48]:

- Giai đoạn 1: $\text{MLCT} \geq 90 \text{ ml/ph}/1,73\text{m}^2$. Đây là giai đoạn mà bệnh nhân có bệnh thận mạn nhưng mức lọc cầu thận còn bình thường.

- Giai đoạn 2: MLCT 60 - 89 ml/ph/1,73m. Bệnh nhân có bệnh thận mạn nhưng mức lọc cầu thận giảm nhẹ.

- Giai đoạn 3: MLCT 30 - 59 ml/ph/1,73m². Bệnh nhân có bệnh thận mạn và có mức lọc cầu thận giảm vừa. Trong giai đoạn này NKF/KDOKI 2012 chia ra làm 2 dưới nhóm là:

+ *Giai đoạn 3a: MLCT 45 – 59 ml/ph/1,73m²*

+ *Giai đoạn 3b: MLCT 30 – 44 ml/ph/1,73m²*

- Giai đoạn 4: MLCT 15 - 29 ml/ph/1,73m². Bệnh nhân có bệnh thận mạn và mức lọc cầu thận giảm nặng.

- Giai đoạn 5: MLCT < 15 ml/ph/1,73m². Bệnh nhân có bệnh thận mạn và có mức lọc cầu thận giảm rất nặng [48].

1.1.5. Tiến triển của bệnh thận mạn

1.1.5.1. Tiến triển của mất chức năng thận

Các bệnh thận mạn tính dù là bệnh lý ban đầu ở cầu thận, kẽ thận, mạch máu thận hay bệnh thận bẩm sinh, di truyền thường tiến triển làm mất dần chức năng thận đến khi suy thận giai đoạn cuối. Thời gian tiến triển từ khi bị bệnh thận dẫn đến suy thận giai đoạn cuối có thể nhanh hay chậm, vài tuần hoặc vài tháng đối với viêm cầu thận hình viêm ngoài mao mạch, cho đến 5 - 10 năm đối với các bệnh cầu thận nguyên phát, cũng có thể 15 - 20 năm sau [12]. Trong quá trình tiến triển của bệnh, có những đợt bệnh tiến triển nặng. Mỗi đợt bệnh tiến triển nặng, số lượng nephron chức năng bị tổn thương và bị loại khỏi vòng chức năng tăng đột biến, làm chức năng thận giảm nhanh hơn. Càng nhiều đợt bệnh tiến triển nặng thì càng nhanh dẫn đến suy thận giai đoạn cuối. Bình thường nếu không có các đợt tiến triển nặng của bệnh, thì chức năng thận giảm dần tương đối đều theo thời gian. Có nhiều yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến tiến triển của bệnh thận mạn nói chung và suy thận mạn nói riêng, có những yếu tố nguy cơ thay đổi được và có những yếu tố nguy cơ không thay đổi được. Việc tác động của người thầy thuốc và bệnh nhân chủ

yếu là vào nhóm nguy cơ có thể thay đổi được với mục đích duy trì ổn định mức lọc cầu thận đang có và làm chậm sự tiến triển của quá trình suy thận đến bệnh thận mạn giai đoạn cuối [17].

1.1.5.2. Các yếu tố tiến triển bệnh thận mạn

- Giới tính: theo nhiều nghiên cứu nam giới tiến triển bệnh thận nhanh hơn nữ giới [17].

- Yếu tố chủng tộc: người da đen có nguy cơ suy thận cao hơn người da trắng [52].

- Yếu tố di truyền: khi mới sinh số lượng nephron của mỗi người trung bình khoảng 2 triệu nephron và không tăng lên trong suốt cuộc đời. Những trẻ sinh ra có trọng lượng thấp dưới 2,5 kg, sinh thiếu tháng, mẹ dùng một số thuốc có thể gây độc cho thận, mẹ mắc một số bệnh như đái tháo đường, tiền sản giật trong thời gian mang thai, mẹ dùng nhiều thuốc lá sẽ có nguy cơ giảm số lượng nephron. Chính vì tình trạng có ít nephron cho nên thận sẽ dễ nhạy cảm với các tác nhân gây bệnh và do đó nguy cơ thận bị tổn thương cao hơn trẻ bình thường khác [17].

- Các nguyên nhân gây bệnh thận mạn vẫn còn tồn tại: bệnh đái tháo đường, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, sỏi đường tiết niệu, viêm thận bể thận mạn, u tuyến tiền liệt,... [8].

- Tăng hoạt động bù trừ của các nephron còn chức năng ở thận có giảm số lượng nephron chức năng. Cơ chế bù trừ này đã được chứng minh là một nguyên nhân gây xơ hoá cầu thận và làm mất chức năng của các nephron còn lại [23].

- Chế độ ăn nhiều protein đã được chứng minh cả ở thực nghiệm trên động vật và trên người làm bệnh thận mạn tiến triển nặng lên. Chế độ ăn hạn chế protein, đủ acid amin cần thiết, đủ năng lượng và vitamin, đã được chứng minh làm chậm tiến triển bệnh thận mạn.

- Giảm thể tích tuần hoàn:

+ Giảm thể tích ngoại bào do bị mất nước như ỉa chảy, nôn, dùng thuốc lợi tiểu quá mức dẫn tới giảm tưới máu thận là nguyên nhân thường gặp gây ra đợt bột phát suy sụp chức năng thận.

+ Suy tim ứ huyết gây giảm cung lượng tim, làm chức năng thận xấu đi, điều trị tốt suy tim làm cải thiện chức năng thận [8].

- Tăng huyết áp: tăng huyết áp vừa là hậu quả vừa là nguyên nhân gây bệnh thận mạn. 80% số bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối có tăng huyết áp. Nếu tăng huyết áp không được kiểm soát sẽ làm bệnh thận mạn tiến triển nhanh hơn đến bệnh thận mạn giai đoạn cuối [23].

- Nhiễm khuẩn: bất kỳ nhiễm khuẩn ở cơ quan nào như viêm amygdal, viêm phổi, nhiễm virus cấp, ..., đều có thể gây đợt bột phát suy sụp chức năng thận [12].

- Tắc nghẽn đường dẫn nước tiểu: mọi nguyên nhân gây tắc nghẽn đường dẫn nước tiểu sẽ làm suy sụp chức năng thận nhanh chóng. Như sỏi từ đài bể thận lọt xuống niệu quản, nhú thận hoại tử bong ra lọt xuống niệu quản, cục máu đông gây tắc niệu quản.

- Thuốc và các tác nhân gây độc cho thận:

+ Thuốc gây tác động độc trực tiếp cho thận như các kháng sinh nhóm aminoglycosid, thuốc cản quang đường tĩnh mạch, các kim loại nặng, ...

+ Tác dụng gián tiếp của thuốc do tương tác với cơ chế tự điều hoà dòng máu thận làm giảm tưới máu thận, như các thuốc chống viêm giảm đau nhóm non-steroid, ... [8].

- Huyết khối mạch máu thận: huyết khối tĩnh mạch thận là biến chứng hay gặp khi có hội chứng thận hư làm suy sụp chức năng thận nhanh chóng. Mảng xơ vữa gây hẹp động mạch thận làm giảm tưới máu thận, cũng làm tiến triển suy thận nhanh [12].

- Protein niệu: Cả ở người và trên thực nghiệm, người ta đều thấy mức độ nặng và mức độ tồn tại dai dẳng của protein niệu có mối liên quan chặt chẽ

với mức độ suy giảm chức năng thận và xơ hóa cầu thận. Chế độ ăn giảm protein đã làm giảm được protein niệu, làm chậm tiến triển của bệnh thận mạn và chậm xơ hóa cầu thận. Protein niệu xuất phát từ các cầu thận tổn thương cũng phản ánh tình trạng tăng áp lực mao mạch trong cầu thận ở các nephron này. Khả năng thứ hai liên quan tới protein niệu là tăng tính thấm của thành mao mạch cầu thận, phản ánh tổn thương cầu thận tiến triển. Tế bào nội mô, tế bào gian mạch, tế bào có chân, lớp điện tích âm của màng nền bị tổn thương đã để lọt các phân tử lớn kể cả lipid, điều này có thể góp phần làm xơ hóa cầu thận tiến triển. Cho đến nay, liệu protein niệu có đóng góp vào cơ chế bệnh sinh của xơ hóa cầu thận hay chỉ là phản ánh mức độ nặng của bệnh thận, vẫn chưa được rõ. Nhưng rõ ràng những bệnh nhân bị bệnh cầu thận nguyên phát có protein niệu nhiều và kéo dài cho thấy tiên lượng xấu. Còn những bệnh nhân tổn thương cầu thận tối thiểu, chức năng thận vẫn được duy trì ổn định, mặc dù protein niệu nhiều và kéo dài [8].

- Rối loạn lipid máu góp phần gây nên xơ vữa mạch máu nói chung và mạch thận nói riêng làm tăng tiến triển của bệnh thận mạn. Bệnh nhân bị bệnh thận mạn thường có rối loạn lipid máu và làm tăng nguy cơ tim mạch, thậm chí ngoài dự báo của bất thường lipid máu. Bất thường lipid máu có vai trò quan trọng trong xơ cứng cầu thận ở chuột thực nghiệm; Tuy nhiên, các nghiên cứu tương tự ở người vẫn đang còn được làm sáng tỏ. Tổn thương cầu thận tăng lên ở bệnh thận thực nghiệm khi cho dư cholesterol vào chế độ ăn. Bệnh cầu thận tổn thương tối thiểu hoặc viêm cầu thận màng, đặc trưng bởi rối loạn lipid máu, thường không dẫn đến sẹo cầu thận. Tuy nhiên, những nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng gần đây cho thấy bất thường lipid liên quan với giảm mức lọc cầu thận và điều trị bằng statin không chỉ có lợi trên tim mạch mà còn có lợi trên bệnh thận mạn tiến triển. Các nghiên cứu cho thấy statin có thể làm chậm tiến triển ở bệnh thận giai đoạn 3. Những hiệu quả này của statin độc lập với hiệu quả giảm lipid máu [40].

- Vai trò của TGF-beta1 và hs-CRP trong tiến triển của bệnh thận mạn: TGF-beta1 là một dấu ấn sinh học gây xơ có vai trò quan trọng trong tiến triển bệnh thận mạn được nghiên cứu nhiều gần đây. TGF-beta1 tham gia vào cơ chế bệnh lý xơ hóa thận từ đó dẫn đến giảm mức lọc cầu thận. Ở cầu thận, TGF-beta1 đóng vai trò chính vào sự biến đổi màng lọc cầu thận, xơ hóa cầu thận, làm giảm bề mặt lọc và cuối cùng gây ra xẹp cuộn tiểu cầu thận. Ở ống thận, TGF-beta1 tham gia cả trực tiếp và gián tiếp vào sự thoái hóa ống thận [58]. Còn hs-CRP liên quan đến hiệu ứng viêm, tình trạng dinh dưỡng, biến cố tim mạch, tình trạng bệnh tật và tử vong ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Ngoài giá trị là yếu tố nguy cơ đối với các biến cố tim mạch đã được nghiên cứu nhiều [82], hs-CRP còn liên quan đến nguy cơ tiến triển nhanh của bệnh lý thận mạn và giảm mức lọc cầu thận ở bệnh nhân bệnh thận mạn [91].

1.1.6. Môi liên quan giữa viêm và xơ trong bệnh thận mạn

Viêm có một vai trò quan trọng trong tiến triển của bệnh thận mạn. Đặc trưng mô học của tổn thương thận mạn là tình trạng viêm mạn tính, bao gồm sự xâm nhập của bạch cầu và tổ chức xơ. Các dấu ấn viêm bao gồm C-reactive protein, interleukin-1, interleukin -6 và tumor necrosis factor- α tăng trong huyết thanh bệnh nhân bị bệnh thận mạn. Xơ hóa thận luôn liên quan chặt chẽ với tình trạng viêm kẽ thận mạn tính. Mục tiêu của quá trình viêm là để loại bỏ các mảnh vụn của tế bào và của tổ chức liên kết, phục hồi tổ chức đã bị tổn thương [76].

Cơ chế bệnh sinh của viêm rất phức tạp và liên quan đến nhiều yếu tố, liên quan đến sự tương tác của các cytokine, chemokine và các phân tử kết dính. Cho dù tổn thương ban đầu là gì, viêm thận cũng được đặc trưng bởi sự xâm nhập vào cầu thận và kẽ thận bởi các tế bào viêm, bao gồm bạch cầu đa nhân trung tính, đại thực bào, lympho bào, ... Sự xâm nhập các tế bào như vậy đã được chứng minh trong thực nghiệm và trong mẫu sinh thiết thận người. Đáp ứng tế bào mạnh mẽ thấy rõ trong các bệnh lý thận có lắng đọng

phức hợp miễn dịch ở màng đáy cầu thận hoặc khoang gian mạch cầu thận. Các phức hợp bổ thể và các cytokine xâm nhập trực tiếp vào các khoang gian mạch dẫn đến sự xâm nhập các tế bào viêm (bạch cầu đa nhân trung tính, đại thực bào, lympho bào) và tăng bộ lọc các phân tử kết dính. Các tế bào thận tại chỗ cũng sinh sôi, đặc biệt là tế bào gian mạch [38].

Quá trình viêm ban đầu được gây ra bởi hiện tượng thực bào qua trung gian cytokine. Đầu tiên là bạch cầu đa nhân trung tính hấp thu các mảnh vụn tế bào và thực bào các tế bào chết. Bạch cầu đa nhân trung tính giải phóng ra các cytokine viêm và tiền xơ. Tiếp theo đại thực bào xâm nhập vào tổ chức tổn thương, thực bào và tiết ra các cytokine xơ. Đại thực bào là nguồn chính tiết ra transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) trong tổ chức xơ. Tế bào lympho T và B cũng được tuyển mộ vào nơi tổn thương và tiết ra các cytokine xơ. TGF-beta1 còn là một chất hóa ứng động mạnh đối với dòng đại thực bào và bạch cầu đơn nhân. Ngoài TGF-beta1, protein-1 có nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân, protein-1 và protein-2 có nguồn gốc từ đại thực bào cũng tham gia vào tuyển mộ các tế bào viêm [51].

Trong xơ hóa thận, hoạt hóa hệ renin-angiotensin-aldosterone và chính angiotensin II kích thích tình trạng viêm, bao gồm làm tăng bộ lọc các cytokine, chemokine, yếu tố phát triển và các gốc oxy hóa. Angiotensin II gây ra tình trạng viêm mạch, suy chức năng nội mạch, tăng hoạt động của các phân tử kết dính và tuyển mộ các tế bào viêm xâm nhập tới thận [74].

Như vậy xơ hóa thận liên quan chặt chẽ đến quá trình viêm và được thể hiện thông qua một mạng lưới các cytokine, các yếu tố phát triển. Các nghiên cứu gần đây tập trung vào TGF-beta1, một cytokine chủ yếu trong quá trình xơ và quá trình chuyển đổi thành nguyên bào sợi xơ thông qua biến đổi ngược biểu mô thành trung mô hoặc nội mô thành trung mô [51].

1.1.7. Điều trị bảo tồn bệnh thận mạn

Áp dụng các biện pháp điều trị dành cho bệnh nhân bị bệnh thận mạn phụ thuộc vào giai đoạn của bệnh thận mạn.

Trong giai đoạn sớm của bệnh thận mạn điều trị bao gồm chế độ dinh dưỡng, thuốc và điều trị nguyên nhân. Các biện pháp này được gọi là điều trị bảo tồn. Trong giai đoạn cuối của bệnh thận mạn cần thiết phải phối hợp giữa điều trị bảo tồn khi đang chờ đợi các biện pháp điều trị thay thế thận suy như thẩm phân màng bụng, thận nhân tạo hay ghép thận.

Mục đích của điều trị bảo tồn là đảm bảo cho người bệnh giữ được chức năng thận còn lại với thời gian dài nhất có thể được, nhờ vào giữ được hằng định nội môi mặc dù có giảm chức năng thận.

Để đạt được mục đích của điều trị bảo tồn, cần thiết phải nhắm đến các mục tiêu sau [11]:

- Cần phải làm chậm sự tiến triển của bệnh thận mạn.
- Giảm thiểu sự tích lũy của ure và những độc tố thuộc ure.
- Kiểm soát tốt tăng huyết áp.
- Ngăn ngừa xơ vữa và biến chứng tim mạch.
- Giữ được cân bằng nước điện giải và canxi, phốt pho.
- Tránh sự thiếu dưỡng và giữ gìn tốt hơn chất lượng sống của người bệnh.

Các biện pháp điều trị bảo tồn bao gồm: tiết thực, điều trị tăng huyết áp, điều trị thiếu máu, dự phòng các rối loạn canxi phốt pho, điều trị tăng acid uric máu và dự phòng những tai biến do thuốc và hướng tới sử dụng các loại thuốc làm chậm quá trình xơ hóa thận [18], [77], [94].

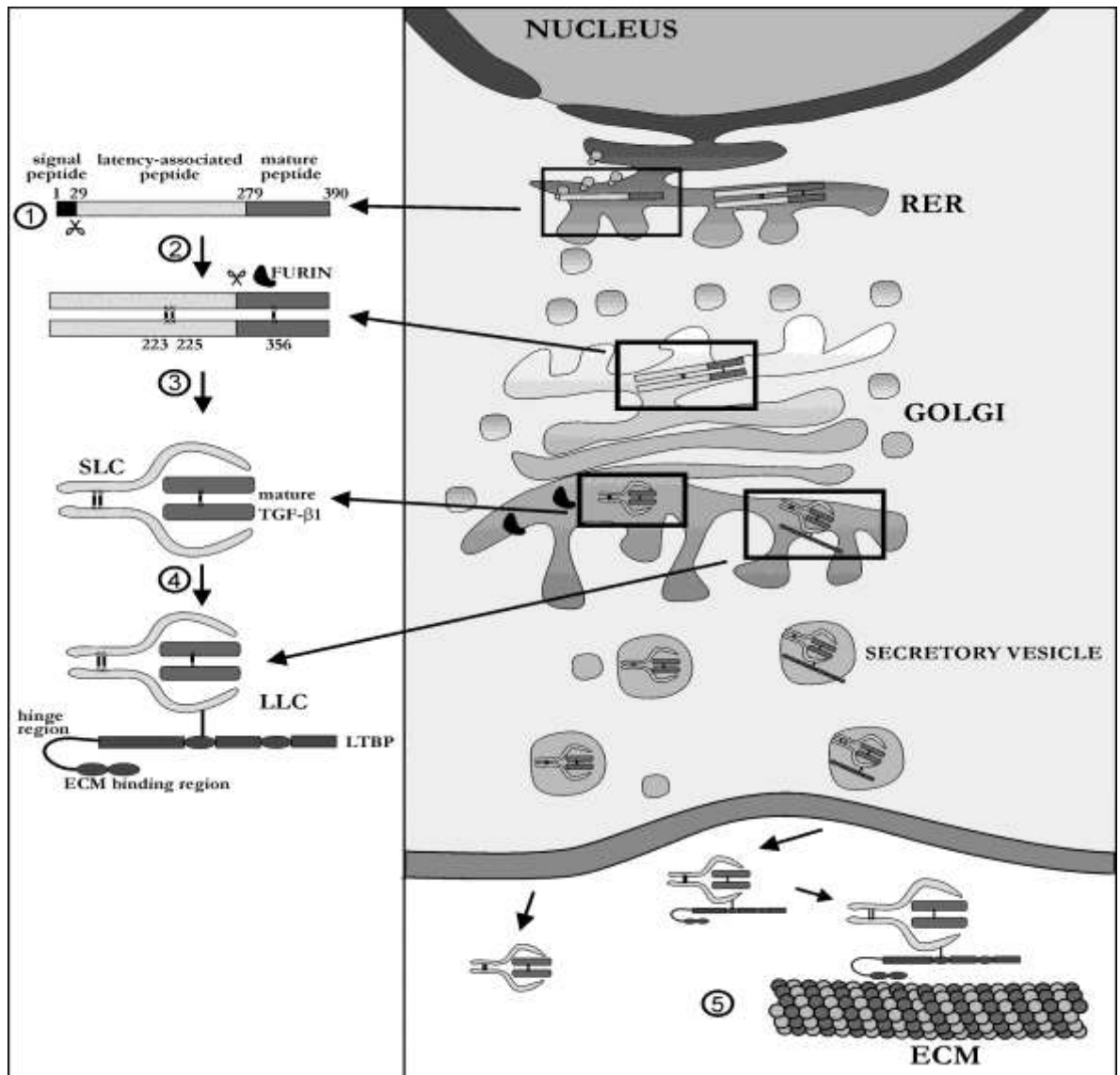
1.2. TRANSFORMING GROWTH FACTOR - beta1 TRONG BỆNH LÝ THẬN MẠN

1.2.1. Tổng quan về Transforming Growth Factor – beta1

1.2.1.1. Phân tử Transforming Growth Factor – beta1

Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1: yếu tố chuyển đổi tăng trưởng - beta1) được phát hiện từ năm 1983, là một thành viên của họ TGF-beta gồm TGF-beta1, TGF-beta2 và TGF-beta3. Những protein này có đặc tính chung là kiểm soát quá trình phân bào của tế bào biểu mô, tế bào nội mô cũng như các tế bào tạo máu. Trong số 3 thành viên của họ TGF-beta, được biết đến nhiều nhất về mặt sinh học tế bào, sinh lý và sinh lý bệnh trong cơ thể sống là TGF-beta1 [71].

Ở người TGF-beta1 được mã hóa trên nhiễm sắc thể số 19. TGF-beta1 được mã hóa tiền thân là 390 acid amin sau đó được xử lý thủy phân bởi furin convertase, một men thủy phân protein, tạo thành chuỗi peptid có 112 acid amin (gọi là TGF-beta1 trưởng thành) và phần còn lại của chất tiền thân, được gọi là LAP (latency associated peptid). Sau đó TGF-beta1 trưởng thành liên kết với LAP bởi liên kết không hóa trị để tạo thành một phức hợp gọi là SLC ("small" latent complex) có trọng lượng 100 kD, sự liên kết này che đậy miền gắn thụ thể của TGF-beta1 trưởng thành (hình 1.1). Nhiều tế bào tiết TGF-beta1 ở dạng phức hợp hạng 3 có kích thước lớn (220 kD) trong sự liên kết với một phân tử khác gọi là protein mang TGF-beta1, viết tắt là LTBP (latent TGF-beta1 binding protein). LTBP liên kết cộng hóa trị với LAP [44].



Hình 1.1: Quá trình chuyển đổi sau dịch mã của TGF-beta1 [44]

Pre-pro-TGF-beta1 trải qua quá trình sau dịch mã. 1, Peptid được tách ra vận chuyển qua lưới nội bào. 2, Hai monome trùng phân bởi cầu disulfide ở vị trí cysteine 223 và 225 ở LAP và cystein ở vị trí 356 của peptid trưởng thành. 3, Protein được tách ra bởi furin convertase tại vị trí arginine 278. Quá trình này tạo ra LAP và peptid trưởng thành. Liên kết không cộng hóa trị giữa chúng ngăn chặn hoạt hóa của peptid trưởng thành, hình thành nên SLC. 4, SLC có thể liên kết cộng hóa trị với một LTBP để hình thành nên LLC (large latent complex) [44].

TGF-beta1 không hoạt tính được hoạt hóa theo các con đường sau [79]:

- Hoạt hóa TGF-beta1 bởi sự thay đổi pH, nhiệt độ hoặc các tác nhân nội môi mà những tác nhân này phá vỡ sự tương tác giữa LAP và TGF-beta1 trưởng thành.

- Hoạt hóa bằng cách kết hợp của dạng TGF-beta1 không hoạt tính với thụ thể manose-6-phosphate cùng với sự phối hợp của transglutaminase và serine protease plasminogen/plasmin. Quá trình này gọi là hoạt hóa TGF-beta1 phụ thuộc plasmin, liên quan đến sự kiểm soát tăng sinh tế bào cơ trơn thành mạch trong cơ thể.

- Hoạt hóa bằng cách thay đổi hình dạng sau khi kết hợp với thrombospondin, một phức hợp của hạt α tiểu cầu và chất mô gian bào. Sự liên kết giữa thrombospondin với LAP làm bộc lộ vị trí gắn thụ thể của TGF-beta1 vì vậy hoạt hóa nó.

- Globulin miễn dịch IgG, một protein khác liên quan đến hoạt hóa TGF-beta1 không hoạt tính trong bệnh tự miễn, cũng hoạt hóa bằng cách thay đổi hình dạng của phức hợp TGF-beta1 không hoạt tính hoặc bằng cách hoạt hóa trực tiếp TGF-beta1 sau khi nội thức hóa phức hợp IgG/TGF-beta1 thông qua thụ thể Fc. Phức hợp TGF-beta1 và IgG có vai trò quan trọng trong cả sinh lý và vai trò bệnh lý của TGF-beta1.

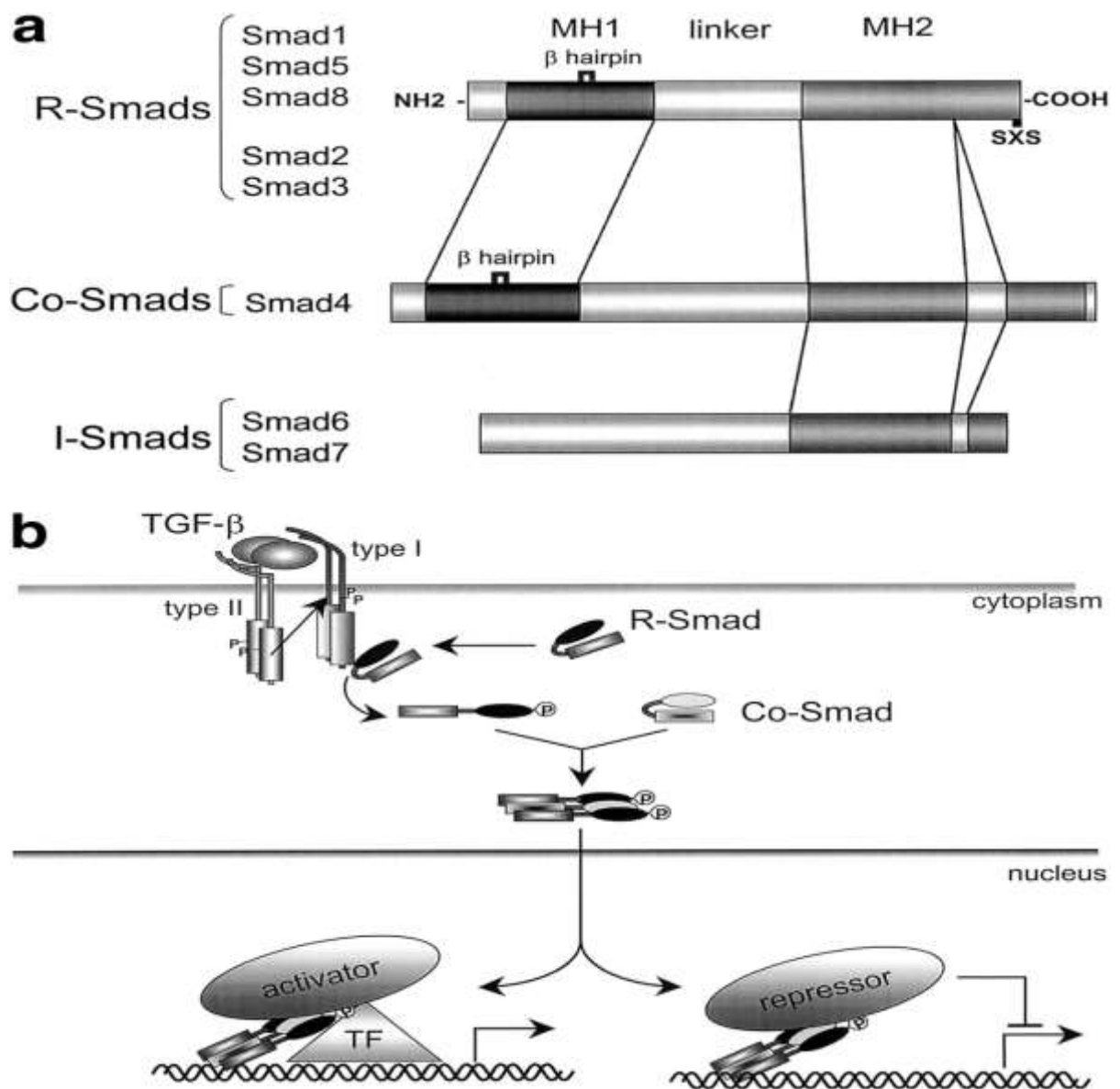
- Bức xạ ion hóa, làm thay đổi tình trạng oxy hóa khử, và thậm chí nitric oxid cũng liên quan đến sự hoạt hóa TGF-beta1 không hoạt tính [79].

1.2.1.2. Hệ thống tín hiệu của TGF-beta1

Khi được hoạt hóa, TGF-beta1 có thể tương tác với thụ thể của nó để gây ra tín hiệu. Thụ thể của TGF-beta1 là hệ thống thụ thể kép typ I ($T\beta$ RI) và typ II ($T\beta$ RII), đó là các serine/threonine kinase xuyên màng. Những thụ thể này thuộc họ glycoprotein đặc trưng bởi khu vực ngoại bào giàu cystein, một chuỗi xoắn α đơn xuyên màng, và một miền kinase ở khu vực tế bào chất. Thụ thể typ I, cũng có tên là activin receptor-like kinase (ALKs), chứa khu

vực giàu glycine và serine (gọi là miền GS) liền kề với miền kinase. Khi TGF-beta1 kết hợp với thụ thể typ II, thụ thể typ I được tích hợp vào để tạo thành phức hợp thụ thể typ II/typ I. Hiện tượng xảy ra tiếp theo tại phức hợp thụ thể typ II/typ I là quá trình chuyển phospho ở miền GS của thụ thể typ I gây ra hoạt hóa thụ thể typ I. Quá trình chuyển phospho là bước đầu tiên của hệ thống tín hiệu nội bào của TGF-beta1 [25].

Tiếp theo là quá trình chuyển tín hiệu của TGF-beta1 từ thụ thể đến nhân tế bào, gọi là con đường tín hiệu phụ thuộc Smad (hình 1.2) [25], [33]:



Hình 1.2: Con đường tín hiệu của TGF-beta1 tới nhân tế bào [33]

(a) Protein Smad được chia ra 3 loại là R-Smads, Co-Smads và I-Smads. β -hairpin là vị trí quan trọng trong tương tác với ADN.

(b) Hoạt hóa Smad: Sau khi hoạt hóa, TGF-beta1 có thể liên kết với thụ thể typ II. Sự liên kết không làm thay đổi tình trạng phosphoryl hóa của thụ thể typ II, mà gây ra sự hình thành phức hợp thụ thể typ II và typ I. Thụ thể typ II hoạt hóa thụ thể typ I bằng cách chuyển phospho của miền GS. Thụ thể typ I hoạt hóa có thể phosphoryl hóa một trong số R-Smad. Sự phosphoryl hóa R-Smad làm giảm ức chế lẫn nhau của các miền MH-1 và MH-2 và cho phép nó tương tác với một Co-Smad, hình thành nên phức hợp R-Smad và Co-Smad. Phức hợp R-Smad/Co-Smad chuyển vào nhân tế bào khởi động quá trình phiên mã thông qua sự tương tác với một tập hợp các yếu tố phiên mã.

Smad là các protein nội bào có chức năng truyền tín hiệu ngoại bào từ TGF-beta1 đến nhân tế bào nơi chúng kích hoạt dòng thác phiên mã gen. Smad thể hiện vai trò trung tâm trong truyền tín hiệu từ thụ thể được hoạt hóa bởi TGF-beta1 tới gen đích trong nhân tế bào. Dựa vào đặc trưng về cấu trúc và chức năng của chúng, Smads được phân thành 3 nhóm: receptor mediated (R)-Smads, common mediator (Co)-Smads và inhibitory (I)-Smads. Trong đó R-Smads 2 và R-Smads 3 chịu trách nhiệm dẫn truyền phần lớn tín hiệu từ TGF-beta1. Cho đến nay chỉ duy nhất một Co-Smads được xác định ở động vật có vú là Smad-4. Các protein Smad có hai khu vực bảo tồn cao, gọi là miền tương đồng MH-1 và MH-2, tương ứng ở các vị trí amino- và carboxy-cuối cùng của các protein này [33].

Khi sự kết hợp giữa TGF-beta1 với thụ thể typ II và hình thành nên phức hợp thụ thể typ II/typ I. Thụ thể typ II trao đổi phosphat và hoạt hóa thụ thể typ I. Thông qua miền MH-2, R-Smads có thể kết hợp với miền GS của thụ thể typ I, sự kết hợp này được khởi động bởi một protein gọi là SARA (SARA: Smad anchor for receptor activation). SARA liên kết đặc hiệu với thụ thể typ I sau đó kết hợp với Smad2 và Smad3 thành phức hợp thụ thể được

hoạt hóa. Quá trình này xảy ra ở khoang nội bào. Về cơ bản, miền MH-1 và MH-2 của R-Smads có tác dụng ức chế lẫn nhau. Sự kết hợp giữa R-Smad với thụ thể typ I được theo sau bởi quá trình phosphoryl hóa ở vị trí carboxyl- bởi T β RI kinase, khiến cho R-Smad tách ra khỏi phức hợp thụ thể. Điều này tạo ra một sự thay đổi mà sự thay đổi đó làm giảm sự ức chế lẫn nhau giữa miền MH-1 và MH-2 và khởi động sự hình thành phức hợp giữa R-Smad và Co-Smad-4. Phức hợp R-Smad/Co-Smad được chuyển vào nhân tế bào, nơi mà nó có thể liên kết trực tiếp với ADN hoặc kết hợp với các yếu tố phiên mã để gây ra các hoạt động phiên mã [33].

1.2.2. TGF-beta1 trong tiến triển của bệnh thận mạn

Ở nồng độ sinh lý, TGF-beta1 có vai trò cần thiết đối với sự phát triển bình thường, sửa chữa tổ chức và duy trì các chức năng của cơ quan nội tạng. Tuy nhiên, sự gia tăng nồng độ TGF-beta1 lại gây ra những biến đổi bệnh lý của bệnh thận. Trong bệnh lý cầu thận ở người, như viêm cầu thận ổ đoạn (FSGS), bệnh cầu thận IgA, viêm cầu thận hình liềm, viêm cầu thận lupus và bệnh thận đái tháo đường, TGF-beta1 đóng vai trò là một yếu tố quan trọng góp phần vào tình trạng xơ cứng cầu thận. Đặc trưng chính của những bệnh lý này là sự tích lũy quá mức chất ngoại bào, sự gia tăng tác dụng của TGF-beta1 trong cầu thận và kẽ thận đã được chứng minh [67].

Người ta đã chứng minh rõ ràng, tăng bộc lộ TGF-beta1 kích thích sự tổng hợp protein chất ngoại bào, giảm hoạt động của các proteinase có vai trò thoái hóa chất ngoại bào và tăng tổng hợp các chất ức chế proteinase, dẫn đến gia tăng lắng đọng chất ngoại bào. Hơn nữa, trong bệnh lý của tế bào có chân tiến triển, như bệnh viêm cầu thận ổ đoạn, bệnh cầu thận IgA và bệnh thận đái tháo đường, sự tăng bộc lộ TGF-beta1 trong tế bào có chân đã được chứng minh vai trò của TGF-beta1 trong tổn thương tế bào có chân [50].

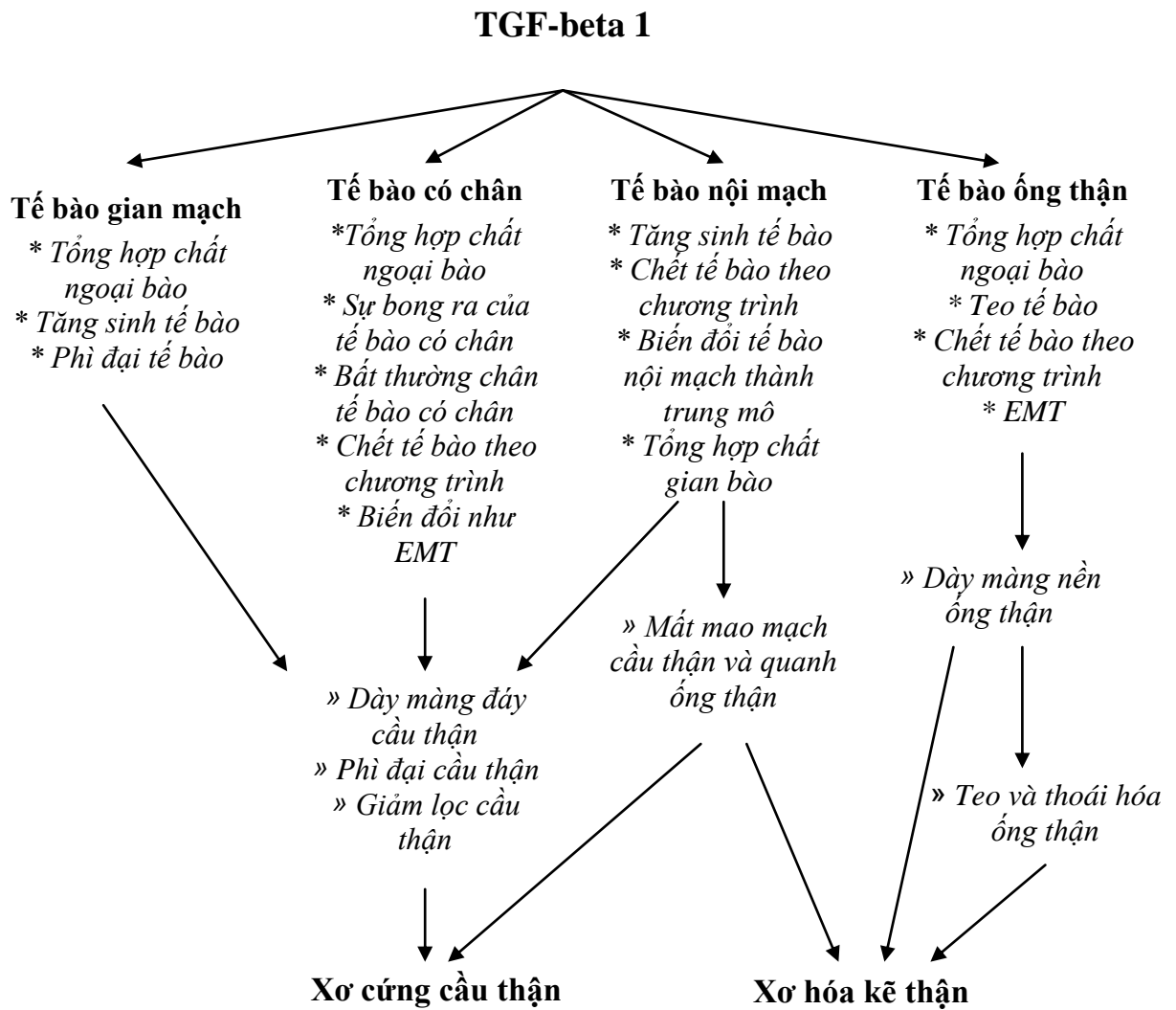
Vai trò của TGF-beta1 như là yếu tố trung tâm tham gia vào cơ chế tổn thương thận ở bệnh thận đái tháo đường đã được chứng minh trong nhiều

nghiên cứu trên mô hình thực nghiệm bệnh thận đái tháo đường cũng như trên bệnh nhân bị bệnh thận đái tháo đường. Trên bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường cả typ 1 và typ 2 đều có tăng bậc lộ TGF-beta1 ở cả cầu thận và ống thận trong cả giai đoạn sớm và giai đoạn muộn của bệnh và cũng chỉ ra mối liên quan chặt chẽ với mức độ kiểm soát đường máu ở bệnh nhân đái tháo đường. Trong khi ở giai đoạn sớm của bệnh thận đái tháo đường, TGF-beta1 được kích thích bởi sự tăng đường máu và sự căng ra của cuộn tiểu cầu thận. Ở giai đoạn muộn, sự tổng hợp liên tục TGF-beta1 có thể do sự kích thích bởi các glycated protein (ví dụ AGEs), tác động của các yếu tố phát triển (angiotensin II, yếu tố phát triển có nguồn gốc tiểu cầu - PDGF). Người ta đã chứng minh rằng, TGF-beta1 khởi phát hàng loạt các quá trình sinh lý bệnh ở giai đoạn khởi đầu của tổn thương thận, bao gồm chết tế bào theo chương trình của tế bào biểu mô ống thận, biệt hóa ngược tế bào nội tại, lắng đọng chất ngoại bào. Điều này gây ra xơ hóa cầu thận và dẫn đến giảm mức lọc cầu thận [78].

1.2.3. Cơ chế sinh lý bệnh tổn thương thận qua trung gian TGF-beta1

TGF-beta1 góp phần quan trọng vào cơ chế bệnh lý gây xơ thận từ đó dẫn đến giảm mức lọc cầu thận và suy thận. TGF-beta1 tác động lên tế bào gian mạch, tế bào có chân, tế bào nội mạch và tế bào ống thận. Ở cầu thận, TGF-beta1 góp phần chính vào sự biến đổi màng lọc cầu thận, xơ hóa và xơ cứng cầu thận, làm giảm bề mặt lọc và cuối cùng gây ra xẹp cuộn tiểu cầu thận. Ở ống thận, TGF-beta1 tham gia cả trực tiếp và gián tiếp vào sự thoái hóa ống thận [59].

Cơ chế tổn thương thận qua trung gian TGF-beta1 có thể được tóm tắt qua sơ đồ 1.1 [59]:



Sơ đồ 1.1: Vai trò của TGF-beta1 dẫn đến xơ cứng cầu thận và xơ hóa kẽ thận trong bệnh thận mạn [59]

TGF-beta1 gây ra dày màng đáy cầu thận thông qua kích thích tế bào thận tổng hợp nhiều chất ngoại bào. Gây ra các biến đổi bệnh lý của tế bào thận, như phì đại tế bào, chết tế bào theo chương trình và tổn thương tế bào có chân, dẫn đến giảm mức lọc cầu thận và mất mao mạch cầu thận và kẽ thận, xơ hóa kẽ thận và teo ống thận gây ra suy chức năng thận không hồi phục [59].

1.2.3.1. TGF-beta1 với tế bào gian mạch cầu thận

Tế bào gian mạch, nằm ở khoang gian mao mạch, có vai trò quan trọng trong điều hòa chức năng của cầu thận ở cả tình trạng sinh lý và bệnh lý, nó góp phần vào nhiều đặc tính của tế bào cơ trơn thành mạch. Tế bào gian mạch điều hòa tốc độ lọc cầu thận bằng cách hỗ trợ cấu trúc cho cuộn mao mạch cầu thận và điều chỉnh lưu lượng của mạch cầu thận và bề mặt siêu lọc [15]. Cấu trúc treo của tiểu cầu thận góp phần vào cơ chế bệnh sinh của nhiều bệnh lý cầu thận. Tế bào gian mạch được kích hoạt khi đáp ứng với nhiều chất vận mạch khác nhau cũng như các yếu tố phát triển, cytokine và qua trung gian tương tác với các tế bào cầu thận khác (tế bào có chân, tế bào nội mạch và tế bào viêm) [59]. Gia tăng kích thước của khoang gian mạch, là kết quả của sự lắng đọng chất ngoại bào ở cấu trúc treo tiểu cầu thận cũng như sự tăng sinh và phì đại của tế bào gian mạch, là nền tảng cho xơ hóa cầu thận [58]. TGF-beta1 là nhân tố chính gây ra tình trạng tích tụ chất ngoại bào ở cầu thận bằng cách kích thích tế bào gian mạch tổng hợp collagen typ I, typ II và typ IV, laminin, fibronectin và proteoglycan heparan sulphate cũng như ức chế sự thoái hóa chất ngoại bào [43]. Trong tế bào gian mạch, người ta thấy rằng TGF-beta1 kích thích sự tổng hợp và tích lũy chất ngoại bào thông qua nhiều con đường tín hiệu khác nhau (ví dụ Smad). Hơn nữa, TGF-beta1 gây ra phì đại tế bào gian mạch ở bệnh thận đái tháo đường và các bệnh cầu thận khác và việc ức chế TGF-beta1 làm hạn chế phì đại tế bào gây ra bởi tăng glucose máu đã cung cấp những bằng chứng rõ ràng về tác động này qua trung gian TGF-beta1 [59].

1.2.3.2. TGF-beta1 với tế bào có chân

Tế bào có chân là tế bào nội mô biệt hóa cao với hình thái học tế bào phức tạp. Thân tế bào phình ra vào khoang niệu làm phát sinh các phân bào tương dài tạo thành các chân riêng biệt, các chân dính chặt vào mặt ngoài của màng đáy cầu thận. Các chân của tế bào có chân đan vào nhau theo kiểu cài

răng lược, để lại giữa chúng là các khe hở để lọc, gọi là lỗ lọc, và được nối với nhau bởi các màng ngăn. Có những protein neo các mòm của chân tế bào có chân với màng đáy cầu thận (ví dụ $\alpha3\beta1$ -intergin-linked kinase) quyết định chức năng bình thường của màng lọc cầu thận. Tế bào có chân duy trì tính toàn vẹn cấu trúc của màng đáy cầu thận và tổng hợp phần lớn các thành phần của màng đáy cầu thận như collagen typ IV, laminin, fibronectin và proteoglycan heparan sulphate [34].

Nghiên cứu trên tế bào có chân nuôi cấy của chuột đã chứng minh rằng, TGF-beta1 là chất trung gian chính trong quá trình tổng hợp chất ngoại bào (ví dụ fibronectin và chuỗi collagen typ I α 3) bởi tế bào có chân, góp phần làm dày lên màng đáy cầu thận [96]. Xơ cứng cầu thận đặc trưng bởi sự suy giảm tế bào có chân do sự tách rời tế bào có chân khỏi màng đáy cầu thận và mất khoang niệu do sự thay đổi kết dính tế bào của tế bào có chân. Hiện tượng chân tế bào có chân bong ra khỏi màng đáy cầu thận có thể do giảm $\alpha3\beta1$ -intergin, điều này được quan sát ở tế bào có chân trên bệnh nhân bị viêm cầu thận ổ đoạn và bệnh thận đái tháo đường. Nghiên cứu trên chuột bị hội chứng thận hư cũng như trên tế bào có chân nuôi cấy, đã chứng minh rằng TGF-beta1 ức chế có ý nghĩa sự bộc lộ $\alpha3\beta1$ -intergin [50]. Ở thận của người trưởng thành, người ta thấy tế bào có chân không thể tăng sinh để tái tạo và thay thế mà bị mất đi trong phần lớn các tổn thương cầu thận. Cơ chế khác giải thích hiện tượng mất tế bào có chân trong xơ cứng cầu thận là hiện tượng chết tế bào theo chương trình của tế bào có chân. Ở tế bào có chân, tăng cường bộc lộ TGF-beta1 gây ra chết tế bào theo chương trình của tế bào có chân [75].

Bằng chứng thực nghiệm gần đây hỗ trợ giả thuyết tế bào có chân có thể tham gia vào quá trình chuyển đổi biểu mô thành trung mô (EMT: Epithelial-to-Mesenchymal Transition) sau tổn thương, dẫn đến rối loạn chức năng của tế bào có chân và cuối cùng dẫn đến rối loạn lọc cầu thận [50], [55]. Quá trình chuyển đổi biểu mô thành trung mô (EMT) là một quá trình sinh phôi ngược

xảy ra trong điều kiện bệnh lý ở nhiều cơ quan trong đó có thận bệnh lý. Tuy nhiên có nhiều nghiên cứu hoài nghi về sự tồn tại của quá trình này trong in vivo [49]. Để tránh những khía cạnh gây tranh cãi về quá trình chuyển đổi biểu mô thành trung mô ở tế bào có chân, người ta đã sử dụng cụm từ yếu hơn để mô tả quá trình này là “*EMT-like change*” (*Biến đổi giống như EMT*). Thực tế, trong bệnh viêm cầu thận ở đoạn tiên phát và bệnh xẹp cầu thận vô căn, hiện tượng “*EMT-like change*” được phát hiện ở tế bào có chân [58]. Cuối cùng nghiên cứu trên tế bào có chân nuôi cấy trong in vitro đã chứng minh rằng TGF-beta1 là một chất cảm ứng mạnh gây ra quá trình biến đổi biểu mô thành trung mô, ức chế các protein liên kết với màng lọc như P-cadherin, ZO-1 và nephrin cũng như tăng bộc lộ của các dấu ấn trung mô [55].

1.2.3.3. TGF-beta1 với tế bào nội mạch

Mất mao mạch cầu thận và quanh ống thận là một đặc trưng của bệnh thận mạn tiến triển do sự gia tăng hiện tượng chết tế bào theo chương trình của tế bào nội mạch dẫn đến sự phát triển của xơ cứng cầu thận và xơ hóa kẽ thận. TGF-beta1 điều hòa nhiều chức năng của tế bào nội mạch bao gồm tăng sinh tế bào gây ra phì đại cầu thận, khởi phát hiện tượng chết tế bào theo chương trình ở tế bào nội mạch mao mạch [25]. Người ta đã chứng minh rằng tế bào nội mạch góp phần vào sự xuất hiện nguyên bào sợi trong quá trình xơ hóa thận thông qua một cơ chế được gọi là chuyển đổi nội mạch thành trung mô (EndMT: endothelial-to-mesenchymal transition). EndMT, giống với EMT, là một quá trình liên quan đến xơ hóa bởi sự gia tăng số lượng nguyên bào sợi ở cầu thận [100]. Các phát hiện về TGF-beta1 gây ra bộc lộ α -SMA và mất bộc lộ VE-cadherin và CD31 trong môi trường nuôi cấy tế bào nội mạch thận và sự ức chế đặc hiệu Smad-3 gây mất hiện tượng EndMT do TGF-beta1, đã chứng minh TGF-beta1 là một yếu tố cảm ứng trung tâm gây ra EndMT thông qua con đường phụ thuộc Smad-3 [54].

1.2.3.4. TGF-beta1 trong xơ hóa kẽ thận và quá trình chuyển đổi biểu mô thành trung mô

Xơ cứng cầu thận, xơ ống kẽ thận, xâm nhập các chất trung gian gây viêm và kích hoạt nguyên bào sợi xơ dương tính với α -SMA là những đặc trưng cơ bản của tổn thương thận tiến triển. Trong số những thay đổi này, xơ hóa kẽ thận tiến triển và teo ống thận là hai đặc trưng chung nhất của tất cả các bệnh thận dẫn đến suy thận mạn giai đoạn cuối. Đặc điểm nổi bật nhất của quá trình xơ hóa ống kẽ thận là gia tăng lắng đọng chất ngoại bào, đặc biệt là các sợi collagen. Khoảng kẽ nở rộng trong thận xơ bị lấp đầy bởi chất liệu xơ bao gồm chủ yếu là collagen typ I, collagen typ III và fibronectin [101].

Sinh lý bệnh của quá trình xơ hóa kẽ thận được phân thành 4 giai đoạn [8], [36]:

Giai đoạn thứ nhất: là giai đoạn hoạt hóa tế bào và tổn thương; tế bào ống thận, mạch quanh ống thận bị tổn thương, tế bào đơn nhân được hoạt hóa bắt đầu di cư vào trong khoang kẽ và giải phóng ra các yếu tố viêm và các yếu tố gây tổn thương.

Giai đoạn thứ hai (tín hiệu xơ): đặc trưng bởi sự sản xuất các yếu tố thúc đẩy xơ như TGF-beta1, yếu tố phát triển tổ chức liên kết CTGF (connective tissue growth factor), Angiotensin II và yếu tố phát triển có nguồn gốc tiểu cầu PDGF (platelet-derived growth factor).

Giai đoạn thứ ba: tăng sản xuất chất ngoại bào (bao gồm collagen I, III, V, VII, XV, fibronectin) và giảm thoái hóa chất ngoại bào, dẫn đến giai đoạn thứ 4.

Giai đoạn thứ tư (giai đoạn phá hủy): ở giai đoạn này số lượng nephron còn nguyên vẹn liên tục giảm gây ra giảm chức năng thận [36].

Các tế bào ống lượn gần là loại tế bào chiếm ưu thế trong khoang kẽ thận bình thường và có rất ít nguyên bào sợi cư trú ở kẽ thận. Những nguyên bào sợi cư trú ở kẽ thận này nằm gần chỗ gấp lại của màng đáy ống lượn gần

và tích lũy trong các mô tổn thương. Các nguyên bào sợi tổng hợp nên chất ngoại bào ở trong khoang kẽ là nguồn gốc chính của sự gia tăng chất ngoại bào (collagen I, III, V, VII, XV, fibronectin) [62].

Quá trình biến đổi biểu mô thành trung mô là một quá trình điều chỉnh cao, được đặc trưng bởi 4 sự kiện chính đó là [56]:

- Mất các phân tử kết dính tế bào biểu mô như E-cadherin và ZO-1.
- Sự biểu hiện của α -SMA và sắp xếp lại các sợi actin.
- Giảm đoạn của màng nền ống thận và
- Tăng cường di cư tế bào và xâm nhập khoảng kẽ.

TGF-beta1 được chứng minh là một chất cảm ứng mạnh của hiện tượng xơ hóa cấu trúc thận trong bệnh thận mạn và nó tác động đến cả 4 sự kiện chính trên xảy ra trong quá trình EMT ở ống thận [59]:

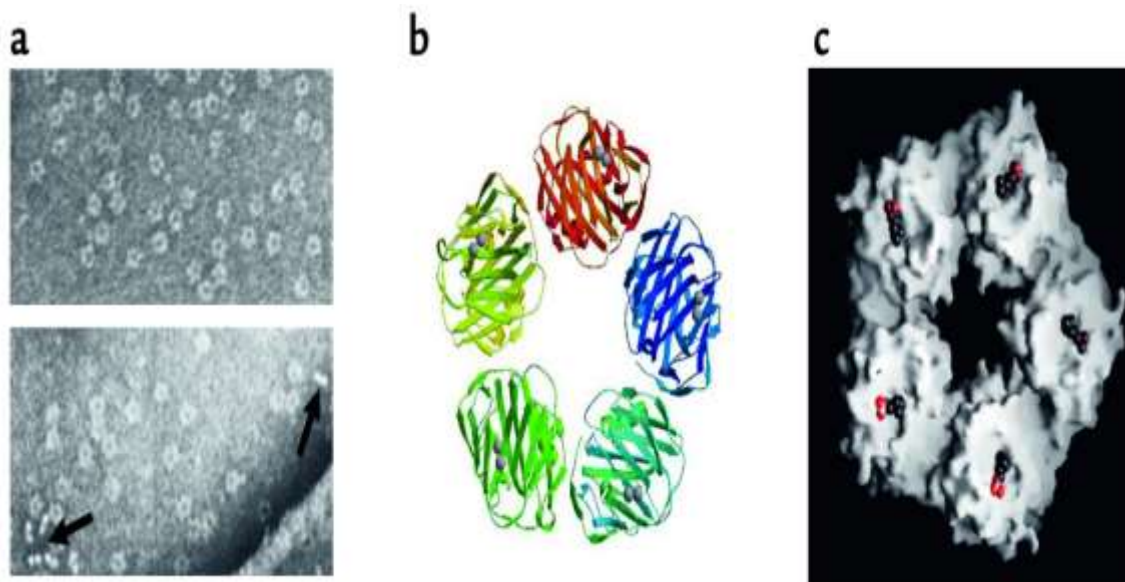
- TGF-beta1 ức chế sự bộc lộ của E-cadherin, ZO-1 và gây ra thủy phân protein của E-cadherin bởi metalloproteinase (MMPs).
- TGF-beta1 gây ra hiện tượng tái sắp xếp tế bào biểu mô ống lượn gần kết hợp với sự bộc lộ của α -SMA
- TGF-beta1 hoạt hóa các protease như MMP-2 và MMP-9 mà các protease này làm gián đoạn màng đáy ống thận còn nguyên vẹn.
- TGF-beta1 kích hoạt các tế bào tham gia quá trình EMT để thoát khỏi tổ chức tế bào và xâm nhập vào khoảng kẽ [57].

1.3. PROTEIN PHẢN ỨNG C ĐỘ NHẠY CAO TRONG BỆNH THẬN MẠN

1.3.1. Tổng quan về protein phản ứng C và protein phản ứng C độ nhạy cao

Protein phản ứng C (CRP: C-reactive protein) được phát hiện đầu tiên vào năm 1930 bởi Tillet và Frances và được xác định là một ‘protein pha cấp’. Như nhiều protein pha cấp khác, bình thường CRP xuất hiện trong huyết thanh với một nồng độ rất thấp, nhưng tăng nhanh đáng kể trong đáp ứng với tình trạng viêm. Vì vậy, CRP được xác định là một phương tiện để phát hiện các tình trạng viêm kín đáo. CRP thuộc họ pentraxin có trọng lượng phân tử là

25106 dalton. Phân tử CRP ở người bao gồm 5 đơn vị polypeptid giống hệt nhau, mỗi đơn vị có 206 acid amin. Các đơn vị này liên kết với nhau thành một hình vòng khuyên đối xứng [66].



Hình 1.3: Cấu trúc phân tử và hình thái học của CRP [66]

(a) Kính hiển vi điện tử chỉ ra cấu trúc dạng đĩa của phân tử CRP.

(b) Cấu trúc tinh thể của phân tử CRP.

(c) Cấu trúc không gian của phân tử CRP.

CRP được tổng hợp bởi tế bào gan trong đáp ứng với tình trạng viêm. Sự tổng hợp CRP được kích thích bởi các cytokine, đặc biệt là IL-6, IL-1 và yếu tố hoại tử u α (TNF- α). Nồng độ CRP ở người bình thường nhỏ hơn 5 mg/L. Tuy nhiên, trong tình trạng bệnh lý nồng độ này gia tăng trong 6 - 8 giờ đầu và có thể đạt đỉnh 300 - 400 mg/L sau khoảng 48 giờ [66].

Hiện nay, với phương pháp định lượng CRP nhanh và chính xác cho phép định lượng CRP trong huyết thanh với nồng độ rất thấp gọi là CRP độ nhạy cao (hs-CRP : high sensitivity C-reactive Protein) và định lượng hs-CRP được khuyến cáo như là một phương tiện hữu ích để dự báo nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch và suy giảm chức năng thận ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn [68].

1.3.2. hs-CRP với hội chứng viêm

Đáp ứng viêm không chỉ là một quá trình tại chỗ mà nó cũng có thể được phản ánh qua các biểu hiện toàn thân, qua trung gian tác dụng tương hỗ của nhiều yếu tố, bao gồm các protein pha cấp, cytokine, bổ thể, các phân tử kết dính và bạch cầu. Hiện nay một số dấu ấn viêm như CRP, interleukin-6, yếu tố hoại tử α (TNF- α), các phân tử kết dính, ..., được xác định liên quan đến giá trị tiên lượng ở người bình thường cũng như ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn. Một loạt các nghiên cứu về mối liên quan độc lập giữa hậu quả tim mạch và các dấu ấn viêm khác nhau bao gồm CRP, interleukin-6 và fibrinogen ở cả người khỏe mạnh và bệnh nhân bị bệnh thận mạn đã được báo cáo [95]. CRP là một dấu ấn viêm được biết nhiều nhất và được định lượng dễ dàng. Định lượng CRP ở giới hạn thấp đòi hỏi phải có phương pháp nhạy cao (hs-CRP). Nồng độ CRP không bị ảnh hưởng bởi hình dạng hồng cầu, tuổi và giới của bệnh nhân. Điều này cho thấy CRP là một dấu ấn tốt để theo dõi tình trạng viêm [39].

1.3.3. Nguồn gốc của viêm trong bệnh thận mạn

Ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn, nồng độ của các cytokine viêm tăng cao nhiều lần do giảm mức lọc cầu thận và tăng tổng hợp ở các tổ chức. Vì vậy, viêm là một trong những đặc trưng của bệnh thận mạn. Có nhiều yếu tố dẫn đến tình trạng viêm mạn tính mức độ thấp ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn. Suy giảm chức năng thận thậm chí là những thay đổi nhỏ của phần chức năng thận còn lại cũng ảnh hưởng đến tình trạng viêm trong hội chứng ure máu cao. Giảm đào thải các cytokine viêm, các sản phẩm đầu cuối của chuyển hóa glycation (AGEs) và các gốc oxy hóa có tác dụng khởi phát và duy trì tình trạng viêm khi chức năng thận giảm.

Các nguyên nhân khác thúc đẩy tình trạng viêm ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn bao gồm quá tải dịch, suy giảm chức năng của hàng rào bảo vệ ở ruột dẫn đến sự xâm nhập của các nội độc tố [26].

1.3.4. Tăng nồng độ hs-CRP huyết thanh với nguy cơ tử vong tim mạch và giảm chức năng thận ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn

Tăng hs-CRP được xác định là có giá trị dự báo nguy cơ tử vong tim mạch và dự báo tình trạng xấu đi của chức năng thận ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn [93]. Ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn giai đoạn cuối, xơ vữa động mạch là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở nhóm bệnh nhân này. Ngoài các yếu tố nguy cơ truyền thống đối với xơ vữa động mạch, ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn giai đoạn cuối vấn đề liên quan đến hội chứng ure máu cao gây ra giải phóng các cytokin viêm dẫn đến suy chức năng nội mạc cũng như gây ra tình trạng viêm kéo dài, bao gồm tăng hs-CRP. Tăng nồng độ hs-CRP huyết thanh gặp khoảng 20% đến 65% ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn giai đoạn cuối, tùy từng nghiên cứu [21]. Một số nghiên cứu xác định mối liên quan giữa tăng nồng độ hs-CRP huyết thanh với giảm chức năng thận. Trong một nghiên cứu trên 7317 người không bị đái tháo đường, nồng độ hs-CRP huyết thanh liên quan có ý nghĩa với nguy cơ suy giảm chức năng thận [84]. Nghiên cứu của Marcello Tonelli và cộng sự trên 687 bệnh nhân suy thận mạn cho thấy nồng độ hs-CRP huyết thanh liên quan độc lập có ý nghĩa với tốc độ giảm chức năng thận ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn [89].

Có ba nguyên nhân giải thích cho tình trạng tăng hs-CRP huyết thanh liên quan đến tiến triển của bệnh thận mạn: Thứ nhất là tình trạng tăng hs-CRP phản ánh một đáp ứng viêm tại chỗ của thận. Ảnh hưởng của hs-CRP tại chỗ là làm giảm tổng hợp nitric oxid (NO), và tăng bộc lộ thụ thể angiotensin II trong tế bào cơ trơn thành mạch. Thứ hai là viêm được xác định là cơ chế dẫn đến xơ vữa động mạch, mà xơ cứng cầu thận là một quá trình bệnh lý tương tự như xơ vữa động mạch. Thứ ba là hs-CRP ảnh hưởng lên tế bào nội mạch thông qua ức chế chức năng tế bào gốc nội mạch và biệt hóa tế bào bằng cách hoạt hóa yếu tố nhân kappa B (NF- κ B), giải phóng yếu tố cơ mạch có nguồn gốc nội mạch endothelin-1, giảm hoạt tính của nitric

oxid trong tế bào nội mạch động mạch [85]. Tất cả các yếu tố này thúc đẩy tiến triển bệnh thận mạn. Vì vậy, viêm gây ra giảm chức năng thận bằng cách thúc đẩy suy chức năng tế bào nội mô, xơ vữa động mạch và tổn thương cầu thận. Cuối cùng, điều trị kháng viêm cho thấy có hiệu quả trong việc bảo tồn chức năng thận [88].

1.4. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VỀ TGF-beta1 và hs-CRP Ở BỆNH NHÂN BỊ BỆNH THẬN MẠN

1.4.1. Các nghiên cứu trên thế giới

Các nghiên cứu về TGF-beta1 và hs-CRP hiện nay trên thế giới được thực hiện theo 3 hướng chính đó là: (1) Các nghiên cứu thực nghiệm và lâm sàng đánh giá vai trò của TGF-beta1 và hs-CRP trong tổn thương thận mạn và tiến triển của bệnh thận mạn, (2) Các nghiên cứu về nồng độ của TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn, (3) Các nghiên cứu về ức chế TGF-beta1 và viêm trong điều trị bệnh thận mạn.

Bằng chứng về vai trò của TGF-beta1 và hs-CRP trong tiến triển của bệnh thận mạn đã được khẳng định trong nhiều nghiên cứu thực nghiệm cũng như trên lâm sàng:

Nghiên cứu của Fan Jun-Ming và cộng sự (1999) đánh giá tác dụng biến đổi biểu mô thành nguyên bào sợi xơ của TGF-beta1 trên dòng tế bào biểu mô ống thận của chuột. Kết quả cho thấy TGF-beta1 là yếu tố trung tâm có tác dụng phụ thuộc liều lên sự biến đổi tế bào biểu mô ống thận thành nguyên bào sợi. Sự biến đổi này được tăng cường mạnh mẽ bởi sự hiện diện của collagen typ I [37].

Nghiên cứu thực nghiệm trên chuột của Dahly AJ và cộng sự (2002) nhằm xác định vai trò của TGF-beta1 tổn thương thận do tăng huyết áp ở chuột nhạy cảm với muối có chế độ ăn 8% NaCl trong 3 tuần. Tác giả tiêm vào phúc mạc của chuột kháng thể kháng TGF-beta1 cách nhau 2 tuần và

nhóm chứng. Kết quả cho thấy, kháng thể kháng TGF-beta1 làm giảm có ý nghĩa chỉ số huyết áp, protein niệu và tổn thương thận [31].

Nghiên cứu của Fried Linda và cộng sự (2004) đánh giá vai trò của hs-CRP trong tiến triển của bệnh thận mạn ở người lớn tuổi. Kết quả cho thấy tốc độ giảm mức lọc cầu thận nhanh hơn ở những người có nồng độ hs-CRP cao hơn mức trung bình và can thiệp làm giảm viêm có ảnh hưởng có ý nghĩa lên lợi ích tim mạch và thận ở đối tượng nghiên cứu [41].

Nghiên cứu của Tsai Yi-Chun và cộng sự (2012) đánh giá mối liên quan giữa viêm và các hậu quả về thận ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn. Kết quả cho thấy sự gia tăng nồng độ hs-CRP là một yếu tố nguy cơ tiến triển nhanh đến bệnh thận mạn giai đoạn cuối ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn [91].

Về sự biến đổi nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn. Các nghiên cứu trên thế giới đều cho thấy ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn có sự gia tăng nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh so với người bình thường làm nhóm chứng:

Nghiên cứu của Meng H và cộng sự (2013) trên 100 bệnh nhân viêm cầu thận IgA và nhóm chứng gồm 56 người khỏe mạnh ở Trung Quốc cho thấy có sự gia tăng nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở bệnh nhân viêm cầu thận IgA, và nó tương quan với tiến triển nặng của bệnh [60].

Nghiên cứu của Cottone Santina và cộng sự (2009) khảo sát nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP ở bệnh nhân bị bệnh thận do tăng huyết áp và mối liên quan về nồng độ của các chất trên với mức lọc cầu thận ở bệnh nhân bệnh thận do tăng huyết áp. Kết quả cho thấy ở bệnh nhân bị bệnh thận tăng huyết áp, nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh tăng cao có ý nghĩa so với nhóm chứng là người bình thường và nồng độ TGF-beta1 huyết thanh cũng như nồng độ hs-CRP huyết thanh tương quan nghịch với mức lọc cầu thận ($p < 0,0001$) [30].

Nghiên cứu của Abraham Georgi (2009) trên 100 bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu cho thấy có mối tương quan nghịch giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh và mức lọc cầu thận ($p < 0,05$) [19].

Nghiên cứu của tác giả Suthanthiran Manikkam và cộng sự (2009) [86] và nghiên cứu của tác giả August Phyllis và cộng sự (2003) [22] nhận thấy nồng độ TGF-beta1 huyết thanh liên quan mạnh với yếu tố chủng tộc nhưng không liên quan với yếu tố giới tính và tuổi.

Tuy nhiên các nghiên cứu trên đều tiến hành trên bệnh nhân bệnh thận mạn mà nguyên nhân không thuần nhất bao gồm bệnh nhân bị bệnh thận do tăng huyết áp và bệnh thận do đái tháo đường. Đây là hai nguyên nhân phổ biến gây bệnh thận mạn ở các nước Âu Mỹ.

Các nghiên cứu về ức chế TGF-beta1 trong điều trị bệnh lý thận mạn bước đầu cho thấy các thuốc ức chế TGF-beta1 trong điều trị bệnh lý thận mạn có tính an toàn cao:

Nghiên cứu của Wang Qing-Lan và cộng sự (2010) nhằm đánh giá hiệu quả ức chế quá trình chuyển đổi biểu mô thành trung mô ở ống thận của Salvianolic acid B (Sal B) qua trung gian TGF-beta1 (Sal B được chiết xuất từ Danshen, một loại thảo dược cổ truyền của người Trung Quốc được sử dụng rộng rãi trong bệnh thận mạn) cho thấy Sal B có thể ngăn chặn quá trình chuyển đổi biểu mô thành trung mô ở ống thận của thận xơ gây ra bởi TGF-beta1 [94].

Nghiên cứu của Sharma K và cộng sự (2000) cho thấy captopril có khả năng bảo vệ tiến triển bệnh thận đái tháo đường thông qua giảm nồng độ TGF-beta1 huyết thanh [77].

Một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1 (2011) với mục tiêu đánh giá tính an toàn và dược động học của fresolimumab, một kháng thể đơn dòng kháng TGF-beta1, liều đơn truyền tĩnh mạch trong điều trị bệnh viêm cầu thận ở đoạn tiên phát kháng trị. Kết quả bước đầu cho thấy fresolimumab dung nạp tốt

và an toàn trong điều trị bệnh nhân viêm cầu thận ổ đoạn tiên phát kháng trị [90] và hiện nay hoạt chất này đang được tiến hành thử nghiệm giai đoạn 2 trên bệnh nhân viêm cầu thận ổ đoạn tiên phát bởi hãng dược phẩm Sanofi [18].

1.4.2. Các nghiên cứu trong nước

Cho đến nay chưa có nghiên cứu nào ở trong nước liên quan đến TGF-beta1 ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn được báo cáo.

Đối với hs-CRP ở trong nước có nhiều báo cáo liên quan đến hs-CRP ở bệnh nhân bị bệnh tim mạch, đái tháo đường,... Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào khảo sát nồng độ hs-CRP ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn chưa lọc máu.

Nghiên cứu của Đặng Ngọc Tuấn Anh và cộng sự (2011) khảo sát nồng độ hs-CRP huyết thanh trên 61 bệnh nhân bị bệnh thận mạn giai đoạn cuối lọc máu chu kỳ tại Bệnh viện Trung ương Huế, kết quả cho thấy; tỷ lệ bệnh nhân tăng hs-CRP (> 5 mg/L) là 36,1%. Giá trị trung bình hs-CRP trước lọc máu: $2,61 \pm 6,7$ mg/l, sau lọc máu: $3,13 \pm 7,7$ mg/l khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng là $0,38 \pm 1,19$ mg/l với $p < 0,0001$. Sự khác biệt giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh trước và sau lọc máu không có ý nghĩa thống kê. Có sự tương quan nghịch giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với lượng hemoglobin và albumin máu [1].

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu gồm 212 người được chia làm 2 nhóm:

- **Nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn:** 152 bệnh nhân bị bệnh thận mạn do viêm cầu thận mạn được khám và điều trị nội trú và ngoại trú tại khoa Nội tổng hợp, Bệnh viện Hữu nghị đa khoa Nghệ An. Trong nhóm bệnh được chia thành 5 phân nhóm theo 5 giai đoạn bệnh thận mạn dựa vào cách phân giai đoạn của Hội Thận học Hoa Kỳ - 2012:

- + Bệnh thận mạn giai đoạn 1: 30 bệnh nhân.
- + Bệnh thận mạn giai đoạn 2: 30 bệnh nhân.
- + Bệnh thận mạn giai đoạn 3: 30 bệnh nhân.
- + Bệnh thận mạn giai đoạn 4: 31 bệnh nhân.
- + Bệnh thận mạn giai đoạn 5: 31 bệnh nhân.

- **Nhóm người bình thường:** 60 người khỏe mạnh (30 nam và 30 nữ).

Lý do trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ lựa chọn những bệnh nhân bị bệnh thận mạn do viêm cầu thận mạn là vì để có số liệu nghiên cứu được thuần nhất về nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP chỉ ở trên nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn do viêm cầu thận mạn mà không bao gồm bệnh thận mạn do nguyên nhân khác.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu

2.1.1.1. Nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn

* Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân bị bệnh thận mạn do viêm cầu thận mạn.
- Chưa điều trị bằng các phương pháp thay thế thận suy (thận nhân tạo, lọc màng bụng hoặc ghép thận).
- Chưa điều trị bằng các thuốc có ảnh hưởng đến các biến số nghiên cứu như chỉ số huyết học, albumin máu.

- Tuổi từ 18 đến 80.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.1.2. Nhóm người bình thường

Gồm 60 người: 30 nam và 30 nữ

* Tiêu chuẩn lựa chọn

- Tuổi: có độ tuổi tương đương với nhóm bệnh.
- Không phân biệt nghề nghiệp, trình độ học vấn, nơi cư trú.
- Đang sống làm việc, học tập và công tác bình thường.
- Không có tiền sử bệnh lý thận tiết niệu và hiện tại không mắc các bệnh lý khác.
- Không có dấu hiệu nhiễm trùng, viêm.
- Không nghiện thuốc lá, uống rượu và hiện tại không mang thai.
- Tình nguyện tham gia nghiên cứu (sau khi được hướng dẫn, giải thích về nghiên cứu).

- Các đối tượng đưa vào nghiên cứu được kết luận là bình thường qua thăm khám lâm sàng toàn diện và tiến hành các xét nghiệm. Trong đó công thức máu, ure, creatinin huyết thanh, glucose huyết thanh lúc đói, bilan lipid máu trong giới hạn bình thường. Protein niệu và đường niệu âm tính, không có hồng cầu niệu và bạch cầu niệu trong nước tiểu. Siêu âm thận tiết niệu không thấy bất thường.

2.1.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thận mạn do viêm cầu thận mạn

* Chẩn đoán bệnh nhân bị bệnh thận mạn

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định bị bệnh thận mạn dựa vào tiêu chuẩn của Hội thận học quốc gia Hoa Kỳ - 2012 (NKF/KDIGO-2012) [48], gồm có:

- Có dấu hiệu tổn thương thận (kéo dài trên 3 tháng):
- + Albumin niệu (albumin niệu ≥ 30 mg/24).
- + Có hồng cầu niệu.

- + Các bất thường về điện giải do rối loạn chức năng ống thận.
- + Các bất thường được phát hiện qua khai thác tiền sử.
- + Các bất thường được phát hiện qua thăm khám siêu âm thận – tiết niệu (hai thận kích thước có thể nhỏ hơn bình thường, nhu mô tăng âm, kém phân biệt tủy vỏ).

- Và / hoặc mức lọc cầu thận giảm dưới $60 \text{ ml/ph}/1,73\text{m}^2$ từ 3 tháng trở lên.

* Chẩn đoán nguyên nhân bệnh thận mạn là viêm cầu thận mạn

+ Để chẩn đoán nguyên nhân bệnh thận mạn cần dựa vào [17]:

- Tiền sử bệnh.
- Bệnh sử.
- Triệu chứng lâm sàng.
- Triệu chứng cận lâm sàng: xét nghiệm nước tiểu, sinh hóa máu và siêu âm thận - tiết niệu.

+ Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thận mạn do viêm cầu thận mạn [7],[14], [104]:

- Có tiền sử viêm cầu thận cấp, hội chứng thận hư.
- Protein niệu ($> 1 \text{ g}/24 \text{ giờ}$).
- Hồng cầu niệu, thường là vi thể.
- Phù: thường trong đợt tiến triển, giai đoạn ổn định có thể không có phù.
- Tăng huyết áp.
- Có thể giảm mức lọc cầu thận.
- Hai thận kích thước có thể nhỏ hơn bình thường (chiều cao $< 10 \text{ cm}$), bờ đều, nhu mô thận tăng âm, đài bể thận không biến dạng (đánh giá bằng phương pháp siêu âm thận - tiết niệu).

2.1.1.4. Chẩn đoán giai đoạn bệnh thận mạn

Chẩn đoán giai đoạn bệnh thận mạn dựa vào MLCT ước tính. Trong nghiên cứu này chúng tôi ước tính MLCT dựa vào công thức CKD-EPI 2009 (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration - 2009) [53]:

$$\text{MLCT (ml/ph/1,73m}^2) = 141 \times \min(\text{Scr/k}, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr/k}, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{tuổi}} \times 1,018 \text{ (nếu là nữ)}$$

Trong đó:

Scr: nồng độ creatinin huyết thanh (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

Tuổi: tính theo năm

Đổi đơn vị của creatinine huyết thanh: $\mu\text{mol/L} \times 0,0113 = \text{mg/dL}$.

* Chẩn đoán giai đoạn bệnh thận mạn

Theo Hội thận học Hoa Kỳ - 2012 (NKF/KDIGO-2012), bệnh thận mạn được phân thành 5 giai đoạn dựa vào MLCT như sau:

Bảng 2.1. Các giai đoạn của bệnh thận mạn [48]

| Giai đoạn | Đánh giá | MLCT (ml/ph/1,73m ²) |
|-----------|----------------------------------|-------------------------------------|
| 1 | Mức lọc cầu thận bình thường | ≥ 90 |
| 2 | Mức lọc cầu thận giảm nhẹ | 60 - 89 |
| 3 | Mức lọc cầu thận giảm trung bình | 30 - 59 |
| 4 | Mức lọc cầu thận giảm nặng | 15 - 29 |
| 5 | Mức lọc cầu thận giảm rất nặng | < 15 |

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

2.1.2.1. Nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn

- Bệnh nhân bị bệnh thận mạn thứ phát do: tăng huyết áp, bệnh hệ thống, bệnh đái tháo đường.

- Đợt cấp suy thận mạn.

- Bệnh thận mạn kèm theo các bệnh lý tim mạch đã biết trước như bệnh van tim, bệnh tim bẩm sinh, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não, bệnh mạch máu ngoại vi.

- Tất cả các trường hợp nhiễm trùng cấp và mạn tính biểu hiện trên lâm sàng và cận lâm sàng.

- Sốt bất kể do nguyên nhân gì.

- Bệnh nhân có các bệnh kèm theo như đái tháo đường, viêm khớp, bệnh hệ thống, chấn thương, phẫu thuật, ung thư.

- Bệnh nhân đang dùng các thuốc ảnh hưởng đến bài tiết creatinin của ống thận như cimetidin, trimethoprim.

- Bệnh nhân nghiện hút thuốc, lạm dụng rượu, có thai.

- Bệnh nhân hiện đang dùng các thuốc nhóm statin, corticoid.

- Bệnh nhân bị các rối loạn về tâm thần không đủ khả năng để trả lời các câu hỏi cần thiết trong hỏi bệnh và thăm khám lâm sàng.

2.1.2.2. Nhóm người bình thường

- Không thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn nhóm chứng.

- Đang dùng bất kỳ loại thuốc gì kể cả thuốc nam.

- Có nồng độ hs-CRP huyết thanh > 5 mg/L do nghi ngờ tình trạng viêm cấp.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang.

2.2.2. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.2.1. Địa điểm thực hiện nghiên cứu

Địa điểm chọn bệnh nhân: Khoa Nội tổng hợp, Bệnh viện Hữu nghị đa khoa Nghệ An.

2.2.2.2. Các thăm dò lâm sàng và cận lâm sàng thực hiện trong nghiên cứu

- Khám lâm sàng thực hiện tại khoa Nội tổng hợp, Bệnh viện Hữu nghị đa khoa Nghệ An.

- Các xét nghiệm công thức máu, sinh hóa, nước tiểu và siêu âm thận - tiết niệu được thực hiện tại Khoa Huyết học, Khoa Hóa sinh và Khoa Siêu âm, Bệnh viện Hữu nghị đa khoa Nghệ An.

- Định lượng nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh được thực hiện tại Khoa Hóa sinh, Bệnh viện Trung ương Huế.

* Đối với nhóm người bình thường:

Đối tượng nghiên cứu được khám lâm sàng, đo các chỉ số nhân trắc, làm các xét nghiệm cơ bản bao gồm công thức máu, glucose, ure, creatinin, protid toàn phần, albumin huyết thanh, bilan lipid máu, xét nghiệm nước tiểu và siêu âm thận - tiết niệu.

Sau đó tiến hành lấy mẫu huyết thanh, bảo quản mẫu huyết thanh (< 7 ngày) ở nhiệt độ - 25⁰C cho đến khi gửi xét nghiệm tại Khoa Hóa sinh, Bệnh viện Trung ương Huế để định lượng TGF-beta1 và hs-CRP.

* Đối với nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn:

Bệnh nhân thuộc nhóm này được thăm khám lâm sàng tỉ mỉ, đo các chỉ số nhân trắc và làm các xét nghiệm để chẩn đoán xác định, chẩn đoán giai đoạn và chẩn đoán nguyên nhân suy thận mạn bao gồm: công thức máu, ure, creatinin, protid toàn phần, albumin huyết thanh, bilan lipid máu, điện giải đồ, xét nghiệm nước tiểu. Các chẩn đoán hình ảnh bao gồm siêu âm thận tiết niệu, x quang thận tiết niệu, điện tâm đồ, x quang tim phổi.

Sau đó cũng tiến hành lấy mẫu huyết thanh, bảo quản mẫu huyết thanh (< 7 ngày) ở nhiệt độ - 25⁰C cho đến khi gửi xét nghiệm tại Khoa Hóa sinh, Bệnh viện Trung ương Huế để định lượng TGF-beta1 và hs-CRP.

2.2.2.3. Lập bệnh án theo mẫu bệnh án nghiên cứu (Phụ lục 1).

2.2.3. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

2.2.3.1. Kỹ thuật đo huyết áp

- Phương tiện: Máy đo huyết áp thủy ngân hiệu 300-1 ITO của Nhật Bản.

- Quy trình đo huyết áp

Đề bệnh nhân ngồi 5 phút trong một phòng yên tĩnh trước trước khi bắt đầu đo huyết áp.

Đo huyết áp ở tư thế ngồi, đo cả 2 tay và lấy huyết áp ở tay cao hơn.

Mặc quần áo đủ rộng, cánh tay để tựa trên bàn ở mức ngang tim, thả lỏng tay và không nói chuyện trong khi đo.

Đo ít nhất hai lần cách nhau 1-2 phút.

Dùng băng quấn tay đạt tiêu chuẩn

Băng quấn đặt ngang mức tim. Mép dưới băng quấn trên lằn khuỷu 3 cm.

Sau khi áp lực hơi trong băng quấn làm mất mạch quay, bơm hơi lên tiếp 30 mmHg nữa và sau đó hạ cột thuỷ ngân từ từ (2 mm/giây).

Sử dụng âm thanh pha I của Korotkoff để xác định huyết áp tâm thu.

Chọn huyết áp tâm trương tại thời điểm tiếng đập biến mất (pha V).

Tính huyết áp dựa trên số trung bình của hai lần đo; nếu trị số huyết áp giữa hai lần đo đầu tiên chênh lệch > 5mmHg thì đo thêm nhiều lần nữa [9].

2.2.3.2. Kỹ thuật đo chiều cao và cân nặng

- Kỹ thuật đo chiều cao

Phương tiện: Thước đo chiều cao.

Bệnh nhân chân không đi dày dép, đứng thẳng, mắt nhìn thẳng, 3 điểm chạm thành sau của thước là cằm, mông và gót chân.

Đơn vị tính là mét (m)

- Kỹ thuật đo cân nặng

Phương tiện : Cân bàn có khắc vạch trên bàn cân, mỗi vạch tương ứng 0,1 kg, sai số không quá 0,2 kg.

Đặt cân ở vị trí ổn định, chỉnh kim về vạch 0, người khám mặc quần áo mỏng, đi chân trần và không mang vật gì khác, đặt hai chân vào giữa bàn cân. Đọc kết quả trên bàn cân.

2.2.3.3. Kỹ thuật thu thập nước tiểu 24 giờ

Đúng 6 giờ sáng ngủ dậy tiểu bỏ đi : ghi giờ, đo chiều cao, cân nặng và uống 300 ml nước, bệnh nhân phù thì không uống nhiều nước.

Từ đó nếu buồn tiểu, thì phải tiểu vào xô đã rửa sạch. Trong ngày phải uống đủ nước. Nước tiểu được gom đủ đến 6 giờ sáng hôm sau. Đi đại tiện cũng phải hứng nước tiểu vào xô.

Đúng 6 giờ sáng hôm sau, tiểu lần cuối vào xô. Đo thể tích toàn bộ nước tiểu thu được [16].

2.2.3.4. Kỹ thuật xét nghiệm một số chỉ số sinh hóa liên quan trong nghiên cứu

Địa điểm thực hiện : Khoa Hóa sinh, Bệnh viện Hữu nghị đa khoa Nghệ An.

Phương tiện : Máy sinh hóa Cobas 6000.

Kỹ thuật lấy máu :

Lấy máu tĩnh mạch lúc đói : lấy máu trước ăn sáng, bệnh nhân nhịn ăn 12 giờ trước khi lấy máu xét nghiệm.

Lấy 5 ml máu tĩnh mạch không chống đông, ly tâm với tốc độ 3000 vòng/phút để tách lấy huyết thanh.

- Kỹ thuật định lượng ure huyết thanh

Phương pháp : ure huyết thanh được định lượng bằng phương pháp enzyme với salicylate.

Nguyên lý: Dưới tác dụng thủy phân của urease, ure được thủy phân và phóng thích ra amoniac (NH_3) và carbonic (CO_2). Ion amoni sẽ phản ứng với hypochlorite và salicylate tạo thành phức hợp màu xanh. Độ đậm độ của màu xanh này sẽ tỷ lệ thuận với nồng độ của ure có trong mẫu xét nghiệm. Do vậy có thể đo được nồng độ ure thông qua máy quang kế ở bước sóng 580 nm.

- Kỹ thuật định lượng creatinin huyết thanh

Phương pháp: creatinin huyết thanh được định lượng theo phương pháp Jaffe.

Nguyên lý: creatinin trong dung dịch chứa picrat kiềm sẽ tạo ra một phức hợp màu đỏ da cam.

Đậm độ màu sắc của phức hợp này tỷ lệ thuận với nồng độ creatinin trong bệnh phẩm.

Đậm độ này được đo bằng máy quang kế ở bước sóng 492 nm.

- Kỹ thuật định lượng protit toàn phần huyết thanh

Phương pháp: protit toàn phần được định lượng bằng phương pháp Gornall

Nguyên lý: protit huyết thanh tác dụng với Cu^{2+} trong môi trường kiềm tạo thành một phức hợp màu xanh tím. Cường độ màu của phức hợp tỷ lệ với nồng độ protit huyết thanh.

- Kỹ thuật định lượng albumin huyết thanh

Nguyên lý: Albumin kết hợp với Bromocresol green đệm ở pH 4,2 tạo thành phức hợp có màu xanh đậm.

Đậm độ màu tỷ lệ với nồng độ albumin và được đo bằng quang kế ở bước sóng 628 nm.

- Định lượng protein niệu

Phương pháp: Phương pháp so độ đục bằng quang kế sau khi kết tủa protein bằng acid trichloroaxetic.

Nguyên lý: dùng acid trichloroaxetic để kết tủa protein.

Tính protein niệu/24 giờ: protein niệu (g/24 giờ) = protein niệu (g/L) x thể tích nước tiểu (L/24 giờ).

2.2.3.5. Kỹ thuật định lượng TGF-beta1 huyết thanh

Quy trình lấy mẫu bệnh phẩm, bảo quản mẫu bệnh phẩm và kỹ thuật tiến hành được thực hiện nghiêm ngặt dựa theo hướng dẫn của nhà cung cấp thuốc thử hãng DRG, Mỹ (EIA-1864) [35].

+ Kỹ thuật lấy mẫu bệnh phẩm và bảo quản mẫu bệnh phẩm:

Bệnh phẩm: huyết thanh.

Nơi lấy mẫu bệnh phẩm: Khoa Nội tổng hợp, Bệnh viện Hữu nghị đa khoa Nghệ An.

Nơi tiến hành định lượng TGF-beta1: Khoa Hóa sinh, Bệnh viện Hữu nghị đa khoa Nghệ An.

Lấy mẫu bệnh phẩm:

Lấy máu bệnh nhân lúc đói (sau nhịn ăn 12 giờ).

Lấy 3 ml máu, để co cục máu ở nhiệt độ phòng, sau đó ly tâm ở nhiệt độ phòng để tách lấy huyết thanh.

Bảo quản mẫu bệnh phẩm:

Mẫu bệnh phẩm ổn định 7 ngày khi bảo quản ở nhiệt độ 2 – 8°C, 3 tháng ở - 25°C [35].

Bảo quản mẫu bệnh phẩm tại Nghệ An trong tủ lạnh âm sâu hiệu SANYO Biomedical Freezer ở nhiệt độ - 25°C, thời gian bảo quản tại Nghệ An < 7 ngày. Khi vận chuyển mẫu huyết thanh từ Nghệ An vào Khoa Hóa sinh, Bệnh viện Trung ương Huế (thời gian 7 giờ), mẫu huyết thanh được bảo quản bằng phích lạnh bảo quản huyết thanh chuyên dụng theo hướng dẫn của nhà cung cấp thuốc thử hãng DRG, Mỹ (EIA-1864) [35]. Mẫu bệnh phẩm được phân tích ngay trong ngày nhận mẫu bệnh phẩm tại Khoa Hóa sinh, Bệnh viện Trung ương Huế.

+ Nguyên lý định lượng TGF-beta1 huyết thanh:

Dùng kỹ thuật ELISA để định lượng TGF-beta1 trong huyết thanh. Dựa vào tính đặc hiệu của kháng nguyên - kháng thể theo phương pháp sandwich: trước khi làm xét nghiệm, mẫu chuẩn và mẫu bệnh nhân được hòa loãng với dung dịch đệm, axit hóa với HCl, rồi trung hòa với NaOH. Sau đó, các mẫu được ủ trong các giếng đã được phủ với kháng thể đa dòng TGF-beta1. Sau khi rửa sạch các thành phần không kết hợp, kháng huyết

thanh (kháng thể đơn dòng chuột), rồi enzym liên hợp (kháng thể IgG chuột liên hợp biotin), phức hợp enzym (Streptavidin Peroxidase) lần lượt được thêm vào rồi được ủ. Một phức hợp sandwich enzym miễn dịch được hình thành. Sau khi rửa đi các thành phần không kết hợp, thêm cơ chất rồi dung dịch ngừng phản ứng vào. Cường độ màu tỉ lệ thuận với nồng độ TGF-beta1 trong mẫu, được đo ở bước sóng 450 nm [35].

+ Phương tiện, hóa chất:

Máy phân tích tự động hiệu Evolis Twin Plus, do Mỹ sản xuất.

Thuốc thử được cung cấp của hãng DRG, Mỹ (EIA-1864):

- | | |
|---------------------------|----------------------------|
| - Đĩa phản ứng (96 giếng) | - Enzym liên hợp |
| - Chuẩn: 1 lọ | - Cơ chất |
| - Dung dịch đệm | - Dung dịch rửa |
| - HCL 1 N | - Dung dịch ngừng phản ứng |
| - NaOH 1 N | - Kháng huyết thanh |
| - Phức hợp enzym | |

Các dụng cụ cần thiết khác:

- | | |
|------------------------------|------------|
| - Pipet chính xác | - Các tube |
| - Đầu côn pipet dùng một lần | - Nước cất |
| - Giấy chỉ thị màu | |
| - Control mức thấp và cao | |

+ Các bước tiến hành:

- Xử lý mẫu bệnh phẩm:

Mẫu sau khi rã đông nên đảo nhiều lần trước khi làm.

Mẫu huyết thanh được hòa loãng với dung dịch đệm theo tỉ lệ 1:50 (ví dụ: 10 μ l mẫu + 490 μ l dung dịch đệm)

- Axit hòa và trung hòa mẫu và chuẩn:

Thêm 200 μ l chuẩn hoặc mẫu đã hòa loãng vào tube phản ứng

Thêm 20 μ l HCl 1N vào

Đậy nắp, trộn đều và để trong 15 phút

Thêm 20 μl NaOH 1N để trung hòa, trộn đều.

Sau khi trung hòa, các mẫu nên có giá trị pH từ 7 và 8. Vì vậy phải kiểm tra giá trị pH với giấy chỉ thị màu.

- Chuẩn bị thuốc thử:

Đưa tất cả thuốc thử về nhiệt độ phòng trước khi sử dụng.

Dung dịch rửa: Hòa 30 ml dung dịch rửa với 1170 ml nước cất để được 1200 ml dung dịch.

Sau khi pha, ổn định 2 tuần ở nhiệt độ phòng.

- Dung dịch chuẩn:

Lọ chuẩn gốc A có nồng độ 600 pg/mL

Pha loãng nhiều lần với dung dịch đệm để được chuẩn B, C, D, E, F với các nồng độ tương ứng là 300 pg/mL; 150 pg/mL; 75 pg/mL; 38 pg/mL; 19 pg/mL và G là dung dịch đệm (0 pg/mL)

Ổn định 1 tuần khi bảo quản ở 2 - 8° C, lâu hơn khi làm đông ở -20° C

- Tiến hành kỹ thuật:

Tiến hành theo qui trình cài đặt trên máy tự động EVOLIS TWIN PLUS.

Tổng thời gian làm xét nghiệm này khoảng 1275 phút (gần 21 giờ). Nếu không ủ qua đêm ở nhiệt độ 4°C mà ủ ở nhiệt độ phòng thì mất khoảng 555 phút (gần 9 giờ).

Vẽ đường cong chuẩn trước, control đạt thì tiến hành đo mẫu.

Các bước tiến hành như sau:

Hút 100 μl mỗi calibrator, control hoặc mẫu bệnh nhân vào các giếng.

Phủ giấy kín và ủ qua đêm (8 - 16 giờ) ở 4 ° C. Hoặc ủ 3 giờ ở nhiệt độ phòng.

Lấy giấy phủ ra, loại bỏ các chất ra khỏi giếng, rửa các giếng 3 lần với 300 μl dung dịch rửa cho mỗi giếng trong một lần rửa.

Hút 100 μl kháng huyết thanh vào mỗi giếng.

Ủ 120 phút ở nhiệt độ phòng.

Loại bỏ các chất ra khỏi giếng, rửa các giếng 3 lần với 300 μ l dung dịch rửa cho mỗi giếng trong một lần rửa.

Hút 100 μ l enzym liên hợp vào mỗi giếng.

Ủ 45 phút ở nhiệt độ phòng.

Loại bỏ các chất ra khỏi giếng, rửa các giếng 3 lần với 300 μ l dung dịch rửa cho mỗi giếng trong một lần rửa.

Hút 100 μ l phức hợp enzym vào mỗi giếng.

Ủ 45 phút ở nhiệt độ phòng.

Loại bỏ các chất ra khỏi giếng, rửa các giếng 3 lần với 300 μ l dung dịch rửa cho mỗi giếng trong một lần rửa.

Hút 100 μ l cơ chất vào mỗi giếng.

Ủ 15 phút ở nhiệt độ phòng.

Hút 50 μ l dung dịch ngừng phản ứng vào mỗi giếng, trộn đều.

Tiến hành đo với bước sóng 450 nm trong 10 phút.

- Lưu ý: tuyệt đối không sử dụng máu vỡ hồng cầu, máu đục, máu vàng để định lượng TGF-beta1 [35].

2.2.3.6. Kỹ thuật định lượng hs-CRP huyết thanh

Địa điểm thực hiện: Khoa Hóa sinh, Bệnh viện Trung ương Huế.

Mẫu bệnh phẩm để định lượng hs-CRP cũng là mẫu huyết thanh để định lượng TGF-beta1.

+ Nguyên lý định lượng hs-CRP huyết thanh:

hs-CRP được định lượng bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục. Kháng thể kháng CRP trong thuốc thử kết hợp với CRP trong mẫu bệnh phẩm tạo thành phức hợp miễn dịch kháng nguyên - kháng thể khiến dung dịch phản ứng có độ đục. Nồng độ CRP trong mẫu thử tỷ lệ thuận với độ đục do phức hợp miễn dịch kháng nguyên - kháng thể tạo ra.

+ Phương tiện và hóa chất:

- Phương tiện: máy xét nghiệm OLYMPUS AU640, tại Khoa Hóa sinh, Bệnh viện Trung ương Huế.

- Hóa chất: hóa chất xét nghiệm hs-CRP, chất chuẩn hs-CRP, chất kiểm tra chất lượng hs-CRP.

Thuốc thử cung cấp bởi hãng Beckman Coulter (OLYMPUS).

+ Các bước tiến hành

- Máy phân tích cần chuẩn bị sẵn sàng để thực hiện phân tích mẫu: máy đã được cài đặt chương trình xét nghiệm hs-CRP. Máy đã được chuẩn với xét nghiệm hs-CRP. Kết quả kiểm tra chất lượng với xét nghiệm hs-CRP đạt yêu cầu không nằm ngoài dải cho phép và không vi phạm luật kiểm tra chất lượng.

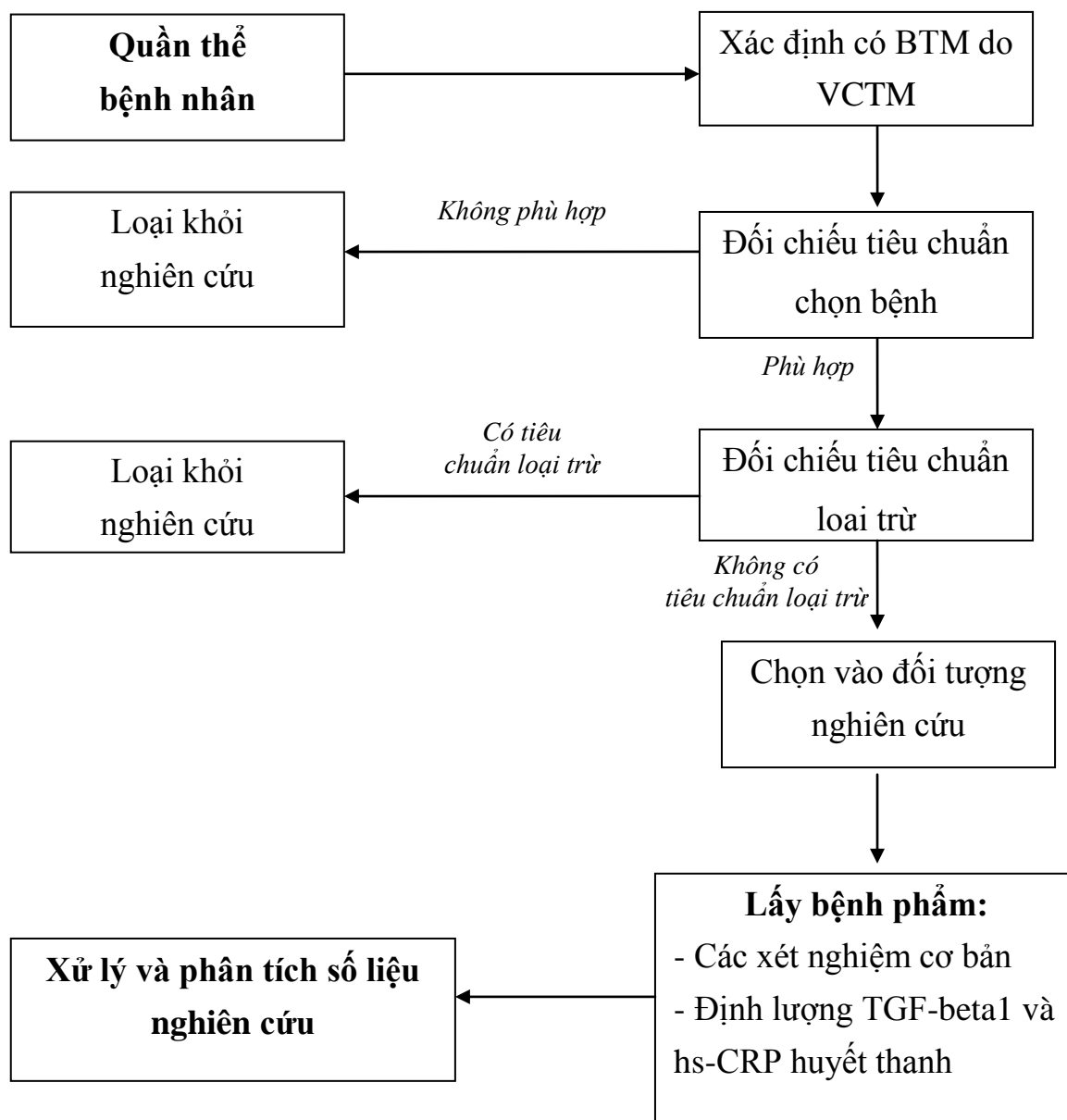
- Nạp mẫu bệnh phẩm vào máy phân tích.

- Ra lệnh cho máy phân tích mẫu bệnh phẩm.

- Đợi máy phân tích mẫu bệnh phẩm theo chương trình của máy.

- Ghi nhận kết quả hs-CRP huyết thanh của mẫu bệnh phẩm [24].

Sơ đồ 2.1. Sơ đồ thiết kế các bước thực hiện trong nghiên cứu



2.2.4. Một số tiêu chuẩn và công thức được áp dụng trong nghiên cứu

2.2.4.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán và phân loại tăng huyết áp theo WHO/ISH 2004 và Hội tăng huyết áp Việt nam 2013

Bảng 2.2. Tăng huyết áp theo WHO/ISH 2004 và Phân hội tăng huyết áp Việt Nam 2013 [9]

| Phân loại | Huyết áp tâm thu (mmHg) | Huyết áp tâm trương (mmHg) |
|---------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| HA tối ưu | < 120 | < 80 |
| HA bình thường | < 130 | < 85 |
| HA bình thường cao | 130 - 139 | 85 - 89 |
| THA độ 1 (nhẹ) | 140 - 159 | 90 - 99 |
| THA độ 2 (vừa) | 160 - 179 | 100 - 109 |
| THA độ 3 (nặng) | ≥ 180 | ≥ 110 |
| THA tâm thu đơn độc | ≥ 140 | < 90 |

Phân loại này dựa trên chỉ số đo huyết áp tại phòng khám, nếu chỉ số huyết áp tâm thu và chỉ số huyết áp tâm trương không cùng một phân loại thì chọn mức huyết áp cao hơn để xếp loại.

2.2.4.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán thiếu máu trong bệnh thận mạn của Hội Tiết niệu Thận học Việt Nam 2013 và NKF/KDIGO 2012

Chẩn đoán thiếu máu ở người trên 15 tuổi mắc bệnh thận mạn khi [5], [47]:

Nồng độ Hemoglobin < 130 g/l ở nam giới.

Nồng độ Hemoglobin < 120 g/l ở nữ giới.

2.2.4.3. Tiêu chuẩn đánh giá nguy cơ tim mạch dựa vào nồng độ hs-CRP

Phân loại nguy cơ tim mạch dựa vào nồng độ hs-CRP huyết thanh theo Trung tâm kiểm soát và Phòng ngừa bệnh tật Hoa Kỳ và Hội tim mạch Hoa Kỳ năm 2002 (CDC/AHA-2002) [82]:

Nguy cơ thấp: nồng độ hs-CRP huyết thanh < 1,0 mg/L.

Nguy cơ trung bình: nồng độ hs-CRP huyết thanh từ 1,0 - 3,0 mg/L.

Nguy cơ tim mạch cao: nồng độ hs-CRP huyết thanh > 3,0 mg/L.

2.2.4.4. Công thức tính chỉ số khối cơ thể (BMI)

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{Cân nặng (kg)}}{\text{(Chiều cao)}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$$

Nhận định kết quả [20]:

Thấp cân: BMI < 18,5 Bình thường: BMI từ 18,5 – 22,9

Thừa cân: BMI từ 23 – 24,9 Béo phì độ I: BMI từ 25 – 29,9

Béo phì độ II: BMI ≥ 30.

2.2.5 . Xử lý số liệu

- Số liệu thu thập được xử lý theo thuật toán thống kê trên máy vi tính bằng phần mềm SPSS 18.0.

- Các nhóm đối tượng nghiên cứu được chia theo tam phân vị nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ($\leq 25,31$ ng/mL; $25,32 - 36,18$ ng/mL và $\geq 36,19$ ng/mL) và tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh ($\leq 0,85$ mg/L; $0,86 - 2,84$ mg/L và $\geq 2,85$ mg/L) của nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn.

- Nồng độ TGF-beta1 huyết thanh được coi là tăng khi $> \bar{X} \pm 2SD$ của nhóm chứng, tức $> 27,79$ ng/mL. Tương tự, nồng độ hs-CRP được coi là tăng khi $> \bar{X} \pm 2SD$ của nhóm chứng, tức $> 1,19$ mg/L.

- Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh được thể hiện bằng trung bình \pm độ lệch chuẩn ($\bar{X} \pm SD$) và trung vị (25^{th} ; 75^{th}).

- Chuyển dãy biến số có phân bố không tuân theo luật chuẩn thành dãy biến số có phân bố tuân theo luật chuẩn bằng cách logarit cơ số 10 của biến để phân tích.

- Sử dụng ANOVA test để so sánh trung bình các quan sát nếu biến có phân bố chuẩn:

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

$p < 0,01$: độ tin cậy trên 99%. $P < 0,001$: độ tin cậy trên 99,9%.

- Sử dụng test χ^2 để so sánh sự khác biệt về tỷ lệ phần trăm.

- Tương quan giữa hai đại lượng:

+ Tính hệ số tương quan r:

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

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

r dương: tương quan thuận

r âm: tương quan nghịch.

+ Lập phương trình tương quan giữa hai đại lượng.

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu

Các kỹ thuật tiến hành trong nghiên cứu không làm tổn hại đến sức khỏe, kinh tế, nhân thân, ... của đối tượng nghiên cứu. Đối tượng nghiên cứu được giải thích đầy đủ về các kỹ thuật tiến hành trong nghiên cứu và hoàn toàn tự nguyện khi tham gia nghiên cứu. Quá trình thực hiện nghiên cứu tuân thủ đầy đủ những chuẩn mực cơ bản chung nhất về đạo đức nghiên cứu y sinh học ở Việt Nam [4].

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

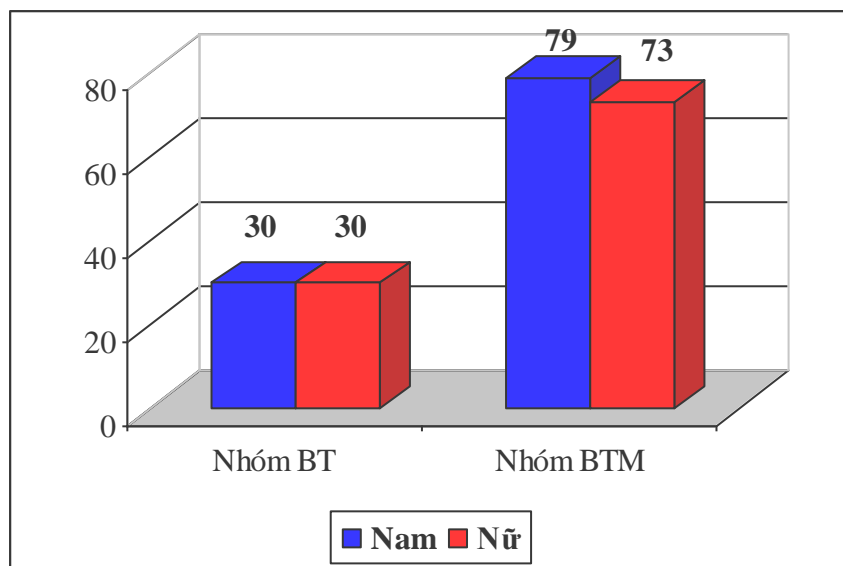
Nghiên cứu được tiến hành trên 212 người và được chia thành 2 nhóm chính: nhóm người bình thường và nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn do VCTM.

3.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

* *Nhóm người bình thường*: gồm có 60 người, trong đó có 30 nam và 30 nữ.

* *Nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn do VCTM*: gồm có 152 người chia thành 5 phân nhóm theo 5 giai đoạn bệnh thận mạn theo MLCT:

- + Giai đoạn 1: 30 bệnh nhân.
- + Giai đoạn 2: 30 bệnh nhân.
- + Giai đoạn 3: 30 bệnh nhân.
- + Giai đoạn 4: 31 bệnh nhân.
- + Giai đoạn 5: 31 bệnh nhân.



Biểu đồ 3.1. Số lượng các nhóm đối tượng nghiên cứu theo giới

Số lượng hai giới tương đương nhau trong nhóm người bình thường cũng như trong nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn.

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi, giới của đối tượng nghiên cứu

| Nhóm nghiên cứu | Chung | | Giới tính | | | | |
|---|-------|--------------------------|-----------|--------------------------|----|--------------------------|--------|
| | | | Nam | | Nữ | | p1 |
| | n | Tuổi $\bar{X} \pm SD$ | n | Tuổi $\bar{X} \pm SD$ | n | Tuổi $\bar{X} \pm SD$ | |
| Nhóm người BT | 60 | 47,07 ± 17,44 | 30 | 48,30 ± 14,56 | 30 | 45,83 ± 20,08 | > 0,05 |
| Nhóm bệnh có MLCT ≥ 60/ml/ph/1,73m ² | 60 | 49,03 ± 13,80 | 38 | 49,92 ± 11,96 | 22 | 49,41 ± 15,32 | > 0,05 |
| Nhóm bệnh có MLCT < 60/ml/ph/1,73m ² | 92 | 51,26 ± 16,32 | 41 | 48,76 ± 19,08 | 51 | 53,28 ± 13,59 | > 0,05 |
| p2 | | > 0,05 | | > 0,05 | | > 0,05 | |

p1: so sánh giữa nam so với nữ; p2: so sánh giữa nhóm người bình thường, nhóm bệnh có MLCT ≥ 60/ml/ph/1,73m² và nhóm bệnh có MLCT < 60/ml/ph/1,73m².

Tuổi tương đương giữa các nhóm người bình thường, nhóm bệnh có MLCT ≥ 60/ml/ph/1,73m² và nhóm bệnh có MLCT < 60/ml/ph/1,73m². Tuổi tương đương giữa nam và nữ ở cả nhóm người bình thường, nhóm bệnh có MLCT ≥ 60/ml/ph/1,73m² và nhóm bệnh có MLCT < 60/ml/ph/1,73m².

3.1.2. Đặc điểm nhân trắc của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.2. Đặc điểm nhân trắc của các đối tượng nghiên cứu

| Chỉ số | Nhóm người BT (n=60) | p1 | Nhóm bệnh thận mạn | | p3 |
|-----------------------------|-------------------------|-----------|--|--|-------------------------------|
| | | | Nhóm bệnh có MLCT \geq 60/ml/ph/1,73m ² (n=60) | Nhóm bệnh có MLCT < 60/ml/ph/1,73m ² (n= 92) | |
| Chiều cao (m) | 1,61 \pm 0,08 | > 0,05 | 1,62 \pm 0,08 | > 0,05 | 1,59 \pm 0,08 > 0,05 |
| Cân nặng (kg) | 57,22 \pm 8,54 | > 0,05 | 56,28 \pm 8,58 | < 0,05 | 51,55 \pm 9,61 < 0,05 |
| Vòng bụng (cm) | 75,37 \pm 6,47 | > 0,05 | 77,25 \pm 7,09 | > 0,05 | 77,50 \pm 7,10 > 0,05 |
| BMI (kg/m ²) | 21,88 \pm 2,33 | > 0,05 | 21,54 \pm 2,74 | < 0,05 | 20,50 \pm 2,75 < 0,05 |

p1: so sánh giữa nhóm người bình thường với nhóm bệnh có MLCT \geq 60/ml/ph/1,73m², p2: so sánh giữa nhóm bệnh có MLCT \geq 60/ml/ph/1,73m² với nhóm bệnh có MLCT < 60/ml/ph/1,73m², p3: so sánh giữa nhóm bệnh có MLCT < 60/ml/ph/1,73m² và nhóm người bình thường.

Nhận thấy sự khác biệt về trung bình chỉ số BMI giữa nhóm bệnh nhân có MLCT < 60/ml/ph/1,73m² so với nhóm bệnh nhân có MLCT \geq 60/ml/ph/1,73m².

Bảng 3.3. Đặc điểm nhân trắc của đối tượng nghiên cứu theo giai đoạn bệnh thận mạn

| Chỉ số | Nhóm bệnh thận mạn | | | | | p |
|-------------------------------|--------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------------|
| | GĐ 1 (nhóm 1) | GĐ 2 (nhóm 2) | GĐ 3 (nhóm 3) | GĐ 4 (nhóm 4) | GĐ 5 (nhóm 5) | |
| Chiều cao (m) | 1,62 ± 0,07 | 1,61 ± 0,09 | 1,60 ± 0,07 | 1,60 ± 0,08 | 1,55 ± 0,07 | > 0,05 |
| Cân nặng (kg) | 56,40 ± 6,91 | 56,17 ± 10,10 | 55,33 ± 8,25 | 52,76 ± 10,62 | 46,68 ± 7,81 | P (5 với 1,2,3,4) < 0,05 |
| Vòng bụng (cm) | 75,63 ± 5,24 | 78,87 ± 8,34 | 80,33 ± 6,57 | 76,97 ± 6,59 | 75,29 ± 7,39 | > 0,05 |
| BMI (kg/m²) | 21,53 ± 2,39 | 21,54 ± 3,09 | 21,63 ± 2,78 | 20,50 ± 2,67 | 19,40 ± 2,41 | P (5 với 1,2,3) < 0,05. |

$p(x_i$ với $y_i)$; so sánh giữa nhóm x_i và nhóm y_i ($x_i, y_i = 1,2,3,4,5$).

Chỉ số cân nặng và BMI ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 5 thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân ở các giai đoạn khác ($p < 0,05$).

Bảng 3.4. Chỉ số huyết học và chức năng thận của đối tượng nghiên cứu

| Chỉ số | Nhóm người BT (n=60) | p1 | Nhóm bệnh thận mạn | | | p3 |
|--|-------------------------|-----------|--|------------|--|------------|
| | | | Nhóm bệnh có MLCT \geq 60/ml/ph/1,73m ² (n=60) | p2 | Nhóm bệnh có MLCT < 60/ml/ph/1,73m ² (n= 92) | |
| HC (T/L) | 4,76 \pm 0,44 | > 0,05 | 4,78 \pm 0,76 | < 0,001 | 3,60 \pm 1,01 | < 0,001 |
| Hematocrit (%) | 40,57 \pm 4,08 | > 0,05 | 40,39 \pm 7,09 | < 0,001 | 29,84 \pm 9,21 | < 0,001 |
| Hemoglobin (g/l) | 133,85 \pm 14,26 | > 0,05 | 138,88 \pm 25,79 | < 0,001 | 102,72 \pm 31,49 | < 0,001 |
| Ure (mmol/l) | 5,78 \pm 1,50 | > 0,05 | 7,13 \pm 7,99 | < 0,001 | 18,51 \pm 11,76 | < 0,001 |
| Creatinin (μmol/l) | 84,60 \pm 17,06 | > 0,05 | 83,20 \pm 22,27 | < 0,001 | 362,90 \pm 324,95 | < 0,001 |
| MLCT (ml/ph/1,73m²) | 84,54 \pm 19,58 | > 0,05 | 86,58 \pm 20,23 | < 0,001 | 24,34 \pm 15,94 | < 0,001 |

p1: so sánh giữa nhóm người BT với nhóm bệnh có MLCT \geq 60/ml/ph/1,73m², p2: so sánh giữa nhóm bệnh có MLCT \geq 60/ml/ph/1,73m² với nhóm bệnh có MLCT < 60/ml/ph/1,73m², p3: so sánh giữa nhóm bệnh có MLCT < 60/ml/ph/1,73m² với nhóm người BT.

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trung bình các chỉ số huyết học, chức năng thận giữa nhóm bệnh có MLCT < 60/ml/ph/1,73m² so với nhóm bệnh có MLCT \geq 60/ml/ph/1,73m² và nhóm người BT (p < 0,001).

Bảng 3.5. Chỉ số huyết học và chức năng thận của đối tượng nghiên cứu theo giai đoạn bệnh thận mạn

| Chỉ số | Nhóm bệnh thận mạn | | | | | p |
|--|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|---------|
| | GD 1 (nhóm 1) | GD 2 (nhóm 2) | GD 3 (nhóm 3) | GD 4 (nhóm 4) | GD 5 (nhóm 5) | |
| HC (T/L) | 5,02 ± 0,60 | 4,55 ± 0,83 | 4,31 ± 0,83 | 3,56 ± 0,86 | 2,94 ± 0,86 | < 0,001 |
| Hematocrit (%) | 42,80 ± 6,26 | 37,98 ± 7,15 | 35,83 ± 9,15 | 30,00 ± 6,92 | 23,88 ± 7,46 | < 0,001 |
| Hemoglobin (g/l) | 149 ± 22,34 | 128,37 ± 25,00 | 125,80 ± 24,69 | 102,65 ± 27,40 | 80,45 ± 24,97 | < 0,001 |
| Ure (mmol/l) | 5,53 ± 2,38 | 8,74 ± 10,91 | 9,96 ± 4,32 | 18,23 ± 8,11 | 27,10 ± 13,63 | < 0,001 |
| Creatinin (μmol/l) | 71,93 ± 14,14 | 94,47 ± 23,38 | 128,30 ± 27,28 | 265,19 ± 113,28 | 677,53 ± 379,20 | < 0,001 |
| MLCT (ml/ph/1,73m ²) | 103,19 ± 14,67 | 69,99 ± 6,93 | 44,30 ± 6,72 | 21,62 ± 5,15 | 7,75 ± 3,19 | < 0,001 |

$p(x_i \text{ với } y_i)$; so sánh giữa nhóm x_i và nhóm y_i ($x_i, y_i = 1,2,3,4,5$).

Các chỉ số huyết học, nồng độ ure, creatinin máu và MLCT có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các giai đoạn bệnh thận mạn ($p < 0,001$).

3.1.3. Đặc điểm huyết áp của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.6. Đặc điểm huyết áp của các đối tượng nghiên cứu

| Chỉ số | Nhóm người BT (n=60) | p1 | Nhóm bệnh thận mạn | | | p3 |
|----------------------|----------------------|--------|---|---------|---|---------|
| | | | Nhóm bệnh có MLCT \geq 60/ml/ph/1,73m ² (n=60) | p2 | Nhóm bệnh có MLCT < 60/ml/ph/1,73m ² (n= 92) | |
| HATT (mmHg) | 112,85 \pm 15,85 | > 0,05 | 118,67 \pm 14,32 | < 0,001 | 146,14 \pm 28,12 | < 0,001 |
| HATTr (mmHg) | 72,25 \pm 7,89 | > 0,05 | 71,00 \pm 10,85 | < 0,001 | 81,63 \pm 13,81 | < 0,001 |
| HATB (mmHg) | 86,31 \pm 7,30 | > 0,05 | 86,89 \pm 11,40 | < 0,001 | 103,13 \pm 14,65 | < 0,001 |
| Tỷ lệ THA (%) | 0 | | 11,77 | < 0,001 | 59,78 | |

p1: so sánh giữa nhóm người BT và nhóm bệnh có MLCT \geq 60/ml/ph/1,73m²; p2: so sánh giữa nhóm bệnh có MLCT \geq 60/ml/ph/1,73m² với nhóm bệnh có MLCT < 60/ml/ph/1,73m²; p3: so sánh giữa nhóm người BT và nhóm bệnh có MLCT < 60/ml/ph/1,73m².

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ số huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và huyết áp trung bình giữa nhóm bệnh có MLCT < 60/ml/ph/1,73m² so với nhóm bệnh bệnh có MLCT \geq 60/ml/ph/1,73m² và so với nhóm người bình thường.

Bảng 3.7. So sánh huyết áp của đối tượng nghiên cứu ở nhóm người bình thường và các giai đoạn bệnh thận mạn

| Chỉ số | Nhóm người BT (nhóm bt) | Nhóm bệnh thận mạn | | | | | p |
|-------------------------|----------------------------|--------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--|
| | | GĐ 1 (nhóm 1) | GĐ 2 (nhóm 2) | GĐ 3 (nhóm 3) | GĐ 4 (nhóm 4) | GĐ 5 (nhóm 5) | |
| HATT (mmHg) | 112,75 ± 15,85 | 116,00 ± 8,94 | 121,33 ± 17,95 | 137,83 ± 20,83 | 155,81 ± 28,49 | 144,52 ± 31,61 | $p(bt \text{ với } 3;4;5) < 0,05$, $P(1 \text{ với } 3;4;5) < 0,05$, $P(2 \text{ với } 3;4;5) < 0,05$, $P(5 \text{ với } 3) < 0,05$ |
| HATTr (mmHg) | 72,25 ± 7,89 | 70,33 ± 8,50 | 71,67 ± 12,89 | 75,00 ± 10,34 | 82,42 ± 15,65 | 87,26 ± 12,37 | $p(bt \text{ với } 3;4;5) < 0,05$, $p(1 \text{ với } 3;4;5) < 0,05$, $p(2 \text{ với } 3;4;5) < 0,05$, $p(3 \text{ với } 4;5) < 0,05$. |
| HATB (mmHg) | 86,31 ± 7,30 | 85,56 ± 7,94 | 88,22 ± 14,05 | 95,94 ± 11,36 | 106,88 ± 15,18 | 106,34 ± 14,82 | $p(bt \text{ với } 3;4;5) < 0,05$, $p(1 \text{ với } 3;4;5) < 0,05$, $p(2 \text{ với } 3;4;5) < 0,05$, $p(5 \text{ với } 3) < 0,05$ |
| Tỷ lệ THA (%) | 0 | 6,7 | 16,7 | 56,67 | 70,97 | 51,62 | < 0,001 |

$p(x_i \text{ với } y_i)$; so sánh giữa nhóm x_i và nhóm y_i ($x_i, y_i = 1,2,3,4,5, bt$).

Các chỉ số HATT, HATTr và HATB không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn giai đoạn 1 và 2 so với nhóm người bình thường. Tuy nhiên các chỉ số này thấp hơn có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn giai đoạn 1 và 2 so với các nhóm bệnh thận mạn giai đoạn 3, 4 và 5 ($p < 0,05$). Tỷ lệ bệnh nhân bị tăng huyết áp tăng dần theo giai đoạn bệnh thận mạn ($p < 0,001$).

3.2. NỒNG ĐỘ TGF-beta1 VÀ hs-CRP HUYẾT THANH CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

3.2.1. Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh của các nhóm đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.8. Phân bố nhóm người bình thường và nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn theo tam phân vị nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh

| Nhóm nghiên cứu | | Tam phân vị nồng độ TGF-beta1 huyết thanh (ng/ml) | | | Tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh (mg/l) | | |
|--------------------------------|---|---|---------------|---------|---|-------------|---------|
| | | ≤ 25,31 | 25,32 - 36,18 | ≥ 36,19 | ≤ 0,85 | 0,86 - 2,84 | ≥ 2,85 |
| Nhóm người BT (n=60) | n | 54 | 6 | 0 | 48 | 11 | 1 |
| | % | 90,00 | 10,00 | 0,00 | 80,00 | 18,33 | 1,67 |
| Nhóm BTM (n=152) | n | 50 | 51 | 51 | 50 | 51 | 51 |
| | % | 32,89 | 33,55 | 33,55 | 32,89 | 33,55 | 33,55 |
| p | | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |

p: so sánh giữa nhóm người bình thường và nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn

Tỷ lệ bệnh nhân bị BTM phân bố ở tam phân vị nồng độ TGF-beta1 huyết thanh cao nhất ($\geq 36,19$ ng/mL) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm người bình thường ($p < 0,001$). Tương tự, tỷ lệ bệnh nhân bị BTM phân bố ở tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh cao nhất ($\geq 2,85$ mg/L) cao hơn so với nhóm người bình thường ($p < 0,001$).

Bảng 3.9. Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh ở người bình thường và bệnh nhân bị bệnh thận mạn

| Chỉ số | | Nhóm người BT (n = 60) | Nhóm BTM (n = 152) | p |
|--|---|---------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| Nồng độ TGF-beta1 huyết thanh (ng/ml) | $\bar{X} \pm SD$ | 13,45 ± 7,17 | 32,35 ± 11,74 | $p_{\log} \text{TGF-beta1} < 0,001$ |
| | Trung vị (25 th ;75 th) | 12,44 (8,28; 17,59) | 30,30 (22,98; 39,56) | |
| Nồng độ hs-CRP huyết thanh (mg/l) | $\bar{X} \pm SD$ | 0,41 ± 0,39 | 3,10 ± 3,67 | $p_{\log} \text{hs-CRP} < 0,001$ |
| | Trung vị (25 th ;75 th) | 0,23 (0,12; 0,48) | 1,51 (0,72; 3,93) | |

Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm người bình thường ($p_{\log} \text{TGF-beta1} < 0,001$; $p_{\log} \text{hs-CRP} < 0,001$).

Bảng 3.10. Phân bố nhóm người bình thường, nhóm BTM có MLCT $\geq 60/\text{ml/ph}/1,73\text{m}^2$ và nhóm BTM có MLCT $< 60/\text{ml/ph}/1,73\text{m}^2$ theo tam phân vị nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh

| Nhóm nghiên cứu | | Tam phân vị nồng độ TGF-beta1 huyết thanh (ng/ml) | | | Tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh (mg/l) | | |
|---|---|---|---------------|--------------|---|-------------|-------------|
| | | $\leq 25,31$ | 25,32 - 36,18 | $\geq 36,19$ | $\leq 0,85$ | 0,86 - 2,84 | $\geq 2,85$ |
| Nhóm người BT, (n=60) | n | 54 | 6 | 0 | 48 | 11 | 1 |
| | % | 90,00 | 10,00 | 0,00 | 80,00 | 18,33 | 1,67 |
| Nhóm bệnh có MLCT $\geq 60/\text{ml/ph}/1,73\text{m}^2$ (n= 60) | n | 43 | 10 | 7 | 44 | 16 | 0 |
| | % | 71,67 | 16,67 | 11,67 | 73,33 | 26,67 | 0,00 |
| Nhóm bệnh có MLCT $< 60/\text{ml/ph}/1,73\text{m}^2$ (n= 92) | n | 7 | 41 | 44 | 6 | 35 | 51 |
| | % | 7,61 | 44,57 | 47,83 | 6,52 | 38,04 | 55,43 |
| p | | $< 0,001$ | $< 0,001$ | $< 0,001$ | $< 0,001$ | $< 0,001$ | $< 0,001$ |

Tỷ lệ bệnh nhân bị BTM có MLCT $< 60/\text{ml/ph}/1,73\text{m}^2$ phân bố ở tam phân vị nồng độ TGF-beta1 huyết thanh cao nhất ($\geq 36,19$ ng/mL) cao hơn so với nhóm BTM có MLCT $\geq 60/\text{ml/ph}/1,73\text{m}^2$ và so với nhóm người bình thường ($p < 0,001$). Tương tự, tỷ lệ bệnh nhân bị BTM có MLCT $< 60/\text{ml/ph}/1,73\text{m}^2$ phân bố ở tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh cao nhất ($\geq 2,85$ mg/L) cao hơn nhóm BTM có MLCT $\geq 60/\text{ml/ph}/1,73\text{m}^2$ và so với nhóm người bình thường ($p < 0,001$).

Bảng 3.11. Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh có MLCT ≥ 60 /ml/ph/1,73m² so với nhóm bệnh có MLCT < 60 /ml/ph/1,73m²

| Chỉ số | | Nhóm người BT (n=60) | p1 | Nhóm bệnh có MLCT \geq 60/ml/ph/1,73m ² (n= 60) | p2 | Nhóm bệnh có MLCT $<$ 60/ml/ph/1,73 m ² (n= 92) | p3 |
|---|---|-------------------------|--|---|--|--|--|
| Nồng độ TGF- beta1 (ng/ml) | $\bar{X} \pm SD$ | 13,45 \pm 7,17 | p1 _{log} TGF- beta1 < 0,001 | 23,86 \pm 8,28 | p2 _{log} TGF- beta1 < 0,001 | 37,88 \pm 10,29 | p3 _{log} TGF- beta1 < 0,001 |
| | Trung vị (25 th ;75 th) | 12,44 (8,28; 17,59) | | 22,08 (20,06; 27,79) | | 36,13 (29,50; 45,89) | |
| Nồng độ hs-CRP (mg/l) | $\bar{X} \pm SD$ | 0,41 \pm 0,39 | p1 _{log} hs- CRP < 0,001 | 0,79 \pm 0,44 | p2 _{log} hs- CRP < 0,001 | 4,61 \pm 4,05 | p3 _{log} hs- CRP < 0,001 |
| | Trung vị (25 th ;75 th) | 0,23 (0,12; 0,48) | | 0,71 (0,55; 0,88) | | 3,25 (1,84; 6,21) | |

p1: so sánh giữa nhóm người BT và nhóm bệnh có MLCT ≥ 60 /ml/ph/1,73m², p2: so sánh giữa nhóm bệnh có MLCT ≥ 60 /ml/ph/1,73m² với nhóm bệnh có MLCT < 60 /ml/ph/1,73m², p3: so sánh giữa nhóm bệnh có MLCT < 60 /ml/ph/1,73m² với nhóm người BT.

Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh có MLCT ≥ 60 /ml/ph/1,73m² thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh có MLCT < 60 /ml/ph/1,73m² nhưng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm người bình thường.

Bảng 3.12. Phân bố giai đoạn bệnh thận mạn theo tam phân vị nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh

| Nhóm nghiên cứu | | Tam phân vị nồng độ TGF-beta1 huyết thanh (ng/ml) | | | Tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh (mg/l) | | |
|---|----------|---|---------------|---------|---|-------------|---------|
| | | ≤ 25,31 | 25,32 - 36,18 | ≥ 36,19 | ≤ 0,85 | 0,86 - 2,84 | ≥ 2,85 |
| Nhóm người BT, (n=60) (nhóm bt) | n | 54 | 6 | 0 | 48 | 11 | 1 |
| | % | 90,00 | 10,00 | 0,00 | 80,00 | 18,33 | 1,67 |
| GĐ 1, n=30 (nhóm 1) | n | 22 | 5 | 3 | 29 | 1 | 0 |
| | % | 73,33 | 16,67 | 10,00 | 96,67 | 3,33 | 0,00 |
| GĐ 2, n=30 (nhóm 2) | n | 21 | 5 | 4 | 15 | 15 | 0 |
| | % | 70,00 | 16,67 | 13,33 | 50,00 | 50,00 | 0,00 |
| GĐ 3, n=30 (nhóm 3) | n | 7 | 13 | 10 | 6 | 16 | 8 |
| | % | 23,33 | 43,33 | 33,33 | 20,00 | 53,33 | 26,67 |
| GĐ 4, n=31 (nhóm 4) | n | 0 | 17 | 14 | 0 | 14 | 17 |
| | % | 0,00 | 54,84 | 45,16 | 0,00 | 45,16 | 54,84 |
| GĐ 5, n=31 (nhóm 5) | n | 0 | 11 | 20 | 0 | 5 | 26 |
| | % | 0,00 | 35,48 | 64,52 | 0,00 | 16,13 | 83,87 |
| p | | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |

Tỷ lệ bệnh nhân phân bố ở tam phân vị nồng độ TGF-beta1 huyết thanh cao nhất ($\geq 36,19$ ng/mL) tăng dần theo giai đoạn bệnh thận mạn ($p < 0,001$). Tương tự, tỷ lệ bệnh nhân phân bố ở tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh cao nhất ($\geq 2,85$ mg/L) cũng tăng dần theo giai đoạn bệnh thận mạn ($p < 0,001$).

Bảng 3.13. Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh theo giai đoạn bệnh thận mạn

| Chỉ số | | Nhóm người BT, n=60 (nhóm bt) | Nhóm bệnh thận mạn | | | | | p |
|--------------------------|--|-------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--|
| | | | GĐ 1, n=30 (nhóm 1) | GĐ 2, n=30 (nhóm 2) | GĐ 3, n=30 (nhóm 3) | GĐ 4, n=31 (nhóm 4) | GĐ 5, n=31 (nhóm 5) | |
| TGF-beta1 (ng/ml) | $\bar{X} \pm SD$ | 13,45 ± 7,17 | 22,07 ± 8,59 | 25,65 ± 7,69 | 35,17 ± 11,41 | 37,87 ± 9,20 | 40,52 ± 9,80 | $p_{\log TGF-beta1}(x_i, y_i) < 0,001$ |
| | Trung vị (25 th ;75 th) | 12,44 (8,28; 17,59) | 21,31 (13,92; 28,13) | 23,10 (21,67; 27,44) | 32,69 (25,57; 47,53) | 36,15 (32,18; 40,16) | 38,26 (34,33; 47,21) | |
| hs-CRP (mg/l) | $\bar{X} \pm SD$ | 0,41 ± 0,39 | 0,60 ± 0,15 | 0,97 ± 0,54 | 2,20 ± 1,73 | 4,21 ± 3,35 | 7,33 ± 4,68 | $p_{\log hs-CRP}(x_i, y_i) < 0,001$ |
| | Trung vị (25 th ;75 th) | 0,23 (0,12; 0,48) | 0,62 (0,52; 0,71) | 0,86 (0,67; 1,01) | 1,50 (1,15; 2,95) | 3,08 (2,03; 5,02) | 5,92 (3,87; 9,08) | |

$p(x_i$ với $y_i)$; so sánh giữa nhóm x_i và nhóm y_i ($x_i, y_i = 1,2,3,4,5, bt$).

Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh tăng dần theo giai đoạn bệnh thận mạn, ngay cả giai đoạn sớm của bệnh thận mạn cũng cao hơn so với nhóm người bình thường ($p < 0,001$).

3.2.2. Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh của đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi và giới

Bảng 3.14. Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh của đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi

| | Nhóm tuổi | Nồng độ TGF-beta1 huyết thanh | | Nồng độ hs-CRP huyết thanh | |
|---|------------------------|-----------------------------------|---|--------------------------------|---|
| | | ($\bar{X} \pm SD$ ng/ml) | Trung vị (25 th ;75 th) | ($\bar{X} \pm SD$ mg/l) | Trung vị (25 th ;75 th) |
| Nhóm người BT (n=60) | 18 - 40 tuổi (n=20) | 12,42 ± 7,28 | 11,58 (8,07; 16,06) | 0,44 ± 0,41 | 0,35 (0,15; 0,48) |
| | 41 - 60 tuổi (n=21) | 14,99 ± 7,19 | 14,41 (9,79; 16,80) | 0,46 ± 0,42 | 0,33 (0,16; 0,56) |
| | 61 - 80 tuổi (n=19) | 12,83 ± 7,13 | 11,10 (7,33; 18,63) | 0,28 ± 0,34 | 0,14 (0,09; 0,34) |
| | p | p _{log} TGF-beta1 > 0,05 | | p _{log} hs-CRP > 0,05 | |
| Nhóm bệnh có MLCT ≥ 60/ml/ph/1,73m² (n= 60) | 18 - 40 tuổi (n=42) | 23,65 ± 8,42 | 21,81 (19,02; 29,99) | 0,77 ± 0,46 | 0,67 (0,54; 0,82) |
| | 41 - 60 tuổi (n=15) | 23,44 ± 6,86 | 22,23 (21,08; 24,57) | 0,87 ± 0,42 | 0,82 (0,63; 0,95) |
| | 61 - 80 tuổi (n=3) | 28,86 ± 14,14 | 23,81 (19,42; 39,58) | 0,64 ± 0,26 | 0,51 (0,49; 0,83) |
| | p | p _{log} TGF-beta1 > 0,05 | | p _{log} hs-CRP > 0,05 | |
| Nhóm bệnh có MLCT < 60/ml/ph/1,73m² (n=92) | 18 - 40 tuổi (n=25) | 39,97 ± 9,76 | 38,58 (33,93; 47,07) | 5,51 ± 5,70 | 2,84 (2,04; 7,41) |
| | 41 - 60 tuổi (n=36) | 36,07 ± 10,10 | 33,60 (28,68; 40,43) | 3,84 ± 2,50 | 3,09 (1,67; 5,81) |
| | 61 - 80 tuổi (n=31) | 38,29 ± 10,87 | 36,15 (29,62; 47,21) | 4,77 ± 3,87 | 3,64 (1,94; 6,43) |
| | p | p _{log} TGF-beta1 > 0,05 | | p _{log} hs-CRP > 0,05 | |

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh giữa các nhóm tuổi 18 - 40 tuổi, 41 - 60 tuổi và 61 - 80 tuổi ở cả nhóm người bình thường, nhóm bệnh có MLCT ≥ 60/ml/ph/1,73m² và nhóm bệnh có MLCT < 60/ml/ph/1,73m².

Bảng 3.15. Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh của đối tượng nghiên cứu theo giới

| | Giới | Nồng độ TGF-beta1 huyết thanh (ng/ml) | | Nồng độ hs-CRP huyết thanh (mg/l) | |
|---|------------|---------------------------------------|--|-----------------------------------|--|
| | | ($\bar{X} \pm SD$) | Trung vị (25 th ;75 th) | ($\bar{X} \pm SD$) | Trung vị (25 th ;75 th) |
| Nhóm người BT (n=60) | Nam (n=30) | 14,74 ± 6,57 | 14,32 (9,95; 16,38) | 0,45 ± 0,48 | 0,18 (0,11; 0,61) |
| | Nữ (n=30) | 12,16 ± 7,62 | 10,97 (6,43; 18,34) | 0,34 ± 0,29 | 0,26 (0,15; 0,43) |
| | p | $p_{\log \text{TGF-beta1}} > 0,05$ | | $p_{\log \text{hs-CRP}} > 0,05$ | |
| Nhóm bệnh có MLCT ≥ 60/ml/ph/1,73m² (n= 60) | Nam (n=34) | 22,82 ± 6,89 | 22,08 (19,95; 27,44) | 0,80 ± 0,48 | 0,69 (0,55; 0,89) |
| | Nữ (n=26) | 25,66 ± 10,18 | 22,03 (20,57; 33,73) | 0,77 ± 0,38 | 0,72 (0,54; 0,87) |
| | p | $p_{\log \text{TGF-beta1}} > 0,05$ | | $p_{\log \text{hs-CRP}} > 0,05$ | |
| Nhóm bệnh có MLCT < 60/ml/ph/1,73m² (n = 92) | Nam (n=41) | 36,71 ± 9,12 | 37,63 (31,18; 45,40) | 4,44 ± 4,49 | 2,69 (1,36; 6,17) |
| | Nữ (n=51) | 40,43 ± 10,54 | 38,58 (33,57; 47,97) | 4,74 ± 6,39 | 3,85 (2,05; 6,24) |
| | p | $p_{\log \text{TGF-beta1}} > 0,05$ | | $p_{\log \text{hs-CRP}} > 0,05$ | |

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh giữa nam so với nữ ở cả nhóm người bình thường, nhóm bệnh có MLCT ≥ 60/ml/ph/1,73m² và nhóm bệnh có MLCT < 60/ml/ph/1,73m².

3.2.3. Tỷ lệ bệnh nhân tăng nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh ở các nhóm đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.16. Tỷ lệ bệnh nhân tăng nồng độ TGF-beta1 huyết thanh và tỷ lệ bệnh nhân tăng nồng độ hs-CRP huyết thanh của nhóm bệnh thận mạn

| Chỉ số | Nhóm bệnh thận mạn | | | | | | P |
|---|--------------------|-------|--|-------|---|-------|------------|
| | Chung (n=152) | | Nhóm bệnh có MLCT \geq 60/ml/ph/1,73m ² (n=60) | | Nhóm bệnh có MLCT < 60/ml/ph/1,73m ² (n=92) | | |
| | n | % | n | % | n | % | |
| Tăng nồng độ TGF-beta1 huyết thanh | 91 | 59,90 | 15 | 25,00 | 76 | 82,60 | < 0,001 |
| Tăng nồng độ hs-CRP huyết thanh | 88 | 57,89 | 5 | 8,33 | 83 | 90,22 | < 0,001 |

p: so sánh giữa nhóm bệnh có MLCT \geq 60/ml/ph/1,73m² với nhóm bệnh có MLCT < 60/ml/ph/1,73m².

Tỷ lệ bệnh nhân có tăng nồng độ TGF-beta1 huyết thanh và tỷ lệ bệnh nhân có tăng nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh có MLCT < 60/ml/ph/1,73m² cao hơn so với nhóm bệnh có MLCT \geq 60/ml/ph/1,73m² ($p < 0,001$).

Bảng 3.17. Tỷ lệ bệnh nhân tăng nồng độ TGF-beta1 và tỷ lệ bệnh nhân tăng hs-CRP huyết thanh theo các giai đoạn bệnh thận mạn

| Chỉ số | | Nhóm bệnh nhân BTM | | | | | p |
|------------------------------------|---|--------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------|
| | | GĐ 1 (n=30) | GĐ 2 (n=30) | GĐ 3 (n=30) | GĐ 4 (n=31) | GĐ 5 (n=31) | |
| Tăng nồng độ TGF-beta1 huyết thanh | n | 8 | 7 | 19 | 28 | 29 | < 0,001 |
| | % | 26,7 | 23,3 | 63,3 | 90,3 | 93,5 | |
| Tăng nồng độ hs-CRP huyết thanh | n | 0 | 5 | 22 | 30 | 31 | < 0,001 |
| | % | 0,00 | 16,67 | 73,33 | 96,77 | 100,00 | |

Tỷ lệ bệnh nhân có tăng nồng độ TGF-beta1 huyết thanh và tỷ lệ bệnh nhân có tăng nồng độ hs-CRP huyết thanh có xu hướng tăng dần theo giai đoạn bệnh thận mạn ($p < 0,001$).

Bảng 3.18. Nguy cơ tim mạch theo nồng độ hs-CRP huyết thanh

| NCTM theo nồng độ hs-CRP huyết thanh | | p1 | Nhóm bệnh có MLCT ≥ 60 /ml/ph/1,73m ² (n = 60) | p2 | Nhóm bệnh có MLCT < 60/ml/ph/1,73m ² (n = 92) | Nhóm bệnh có MLCT < 60/ml/ph/1,73m ² | | | p3 |
|--------------------------------------|--------------------------|--------|---|---------|---|---|----------------|----------------|---------|
| | | | | | | GĐ 3 (n=30) | GĐ 4 (n=31) | GĐ 4 (n=31) | |
| < 1 mg/l | NCTM thấp (n;%) | > 0,05 | 51 (85,00) | < 0,001 | 6 (6,52) | 6 (20,00) | 0 (0,00) | 0 (0,00) | < 0,01 |
| 1 - 3 mg/l | NCTM trung bình (n;%) | > 0,05 | 9 (15,00) | < 0,001 | 37 (40,22) | 17 (56,07) | 15 (48,04) | 5 (16,10) | < 0,01 |
| > 3 mg/l | NCTM cao (n;%) | > 0,05 | 0 (0,00) | < 0,001 | 49 (53,26) | 7 (23,30) | 16 (51,60) | 26 (83,90) | < 0,001 |

p1: So sánh giữa nhóm người BT với nhóm bệnh có MLCT ≥ 60 /ml/ph/1,73m²; p2: So sánh giữa nhóm bệnh có MLCT ≥ 60 /ml/ph/1,73m² với nhóm bệnh có MLCT < 60/ml/ph/1,73m²; p3: so sánh giữa các giai đoạn trong nhóm bệnh có MLCT < 60/ml/ph/1,73m².

Nguy cơ tim mạch theo nồng độ hs-CRP huyết thanh càng tăng cao khi giai đoạn bệnh thận mạn càng nặng ($p < 0,001$).

3.3. LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ TGF-beta1 VÀ hs-CRP HUYẾT THANH VỚI MỘT SỐ CHỈ SỐ LÂM SÀNG VÀ CÂN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN BỊ BỆNH THẬN MẠN

3.3.1. Liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với một số chỉ số nhân trắc ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn

Bảng 3.19. Chỉ số nhân trắc theo tam phân vị nồng độ TGF-beta1 ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn

| Nhóm bệnh thận mạn | | | | | | | |
|-------------------------------|---|------------------|---------------------------|------------------|---------------------|------------------|--------|
| Chỉ số | Tam phân vị nồng độ TGF-beta1 huyết thanh (ng/ml) | | | | | | p |
| | ≤ 25,31 (nhóm 1) | | 25,32 - 36,18 (nhóm 2) | | ≥ 36,19 (nhóm 3) | | |
| | n | $\bar{X} \pm SD$ | n | $\bar{X} \pm SD$ | n | $\bar{X} \pm SD$ | |
| Chiều cao (m) | 50 | 1,61 ± 0,08 | 51 | 1,59 ± 0,08 | 51 | 1,58 ± 0,08 | > 0,05 |
| Cân nặng (kg) | 50 | 56,64 ± 9,04 | 51 | 52,85 ± 8,54 | 51 | 53,82 ± 10,04 | > 0,05 |
| Vòng bụng (cm) | 50 | 77,88 ± 7,62 | 51 | 77,10 ± 5,70 | 51 | 77,24 ± 7,85 | > 0,05 |
| BMI (kg/m²) | 50 | 21,63 ± 2,90 | 51 | 20,72 ± 2,57 | 51 | 20,39 ± 2,77 | > 0,05 |

Không có sự khác biệt trung bình các chỉ số chiều cao, cân nặng, vòng bụng, chỉ số BMI giữa các nhóm bệnh nhân theo tam phân vị nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn ($p > 0,05$).

Bảng 3.20. Chỉ số nhân trắc theo tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn

| Nhóm bệnh thận mạn | | | | | | | |
|-------------------------------|--|------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|-------------------|----------|
| Chỉ số | Tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh (mg/l) | | | | | | P |
| | $\leq 0,85$ (nhóm 1) | | 0,86 - 2,84 (nhóm 2) | | $\geq 2,85$ (nhóm 3) | | |
| | n | $\bar{X} \pm SD$ | n | $\bar{X} \pm SD$ | n | $\bar{X} \pm SD$ | |
| Chiều cao (m) | 50 | 1,61 \pm 0,07 | 51 | 1,60 \pm 0,08 | 51 | 1,59 \pm 0,08 | > 0,05 |
| Cân nặng (kg) | 50 | 56,54 \pm 8,55 | 51 | 53,48 \pm 8,47 | 51 | 51,79 \pm 10,61 | > 0,05 |
| Vòng bụng (cm) | 50 | 77,20 \pm 7,06 | 51 | 76,84 \pm 6,75 | 51 | 78,16 \pm 7,47 | > 0,05 |
| BMI (kg/m²) | 50 | 21,79 \pm 2,79 | 51 | 20,93 \pm 2,38 | 51 | 20,82 \pm 2,97 | > 0,05 |

Không có sự khác biệt trung bình các chỉ số chiều cao, cân nặng, vòng bụng, chỉ số BMI giữa các nhóm bệnh nhân theo tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn ($p > 0,05$).

Bảng 3.21. Hệ số tương quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với chỉ số nhân trắc ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn

| | | Chỉ số nhân trắc | | | |
|--|---|-------------------------|----------------------|----------------|-------------------------------|
| | | Chiều cao (m) | Cân nặng (kg) | VB (cm) | BMI (kg/m²) |
| Nồng độ TGF-beta1 huyết thanh (ng/mL) | n | 152 | 152 | 152 | 152 |
| | r | - 0,18 | - 0,19 | 0,04 | 0,13 |
| | p | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |
| Nồng độ hs-CRP huyết thanh (mg/L) | n | 152 | 152 | 152 | 152 |
| | r | - 0,10 | - 0,13 | 0,06 | - 0,11 |
| | p | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |

Không nhận thấy mối tương quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với các chỉ số nhân trắc là chiều cao, cân nặng, vòng bụng, chỉ số BMI ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn.

3.3.2. Mối liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với huyết áp ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn

Bảng 3.22. Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn có THA và không THA

| Chỉ số | Nhóm bệnh thận mạn | | | | p |
|--|----------------------------|---|----------------------|---|-------------------------------------|
| | Nhóm không THA (n = 90) | | Nhóm THA (n = 62) | | |
| | ($\bar{X} \pm SD$) | Trung vị (25 th ;75 th) | ($\bar{X} \pm SD$) | Trung vị (25 th ;75 th) | |
| Nồng độ TGF-beta1 huyết thanh (ng/ml) | 28,33 ± 9,96 | 27,23 (21,49; 32,17) | 38,18 ± 11,76 | 36,51 (32,79; 46,32) | $P_{\log} \text{TGF-beta1} < 0,001$ |
| Nồng độ hs-CRP huyết thanh (mg/l) | 2,02 ± 2,31 | 0,90 (0,62; 2,56) | 4,67 ± 4,61 | 2,90 (1,28; 6,48) | $P_{\log} \text{hs-CRP} < 0,001$ |

Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh của nhóm bệnh nhân có tăng huyết áp cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không tăng huyết áp ($P_{\log} \text{TGF-beta1} < 0,001$ và $P_{\log} \text{hs-CRP} < 0,001$).

Bảng 3.23. Đặc điểm huyết áp theo tam phân vị nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn

| Chỉ số | Nhóm bệnh thận mạn | | | p |
|---------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------|-----------------|
| | Tam phân vị nồng độ TGF-beta1 huyết thanh (ng/ml) | | | |
| | ≤ 25,31 (n=50) (nhóm 1) | 25,32 - 36,18 (n=51) (nhóm 2) | ≥ 36,19 (n=51) (nhóm 3) | |
| HATT (mmHg) | 121,90 ± 17,34 | 131,37 ± 21,82 | 152,35 ± 31,09 | < 0,001 |
| HATTr (mmHg) | 72,80 ± 12,46 | 78,82 ± 11,90 | 80,60 ± 15,51 | $P(1;3) < 0,01$ |
| HATB (mmHg) | 89,17 ± 13,55 | 96,34 ± 12,98 | 104,51 ± 16,38 | < 0,001 |
| Tỷ lệ THA | 18,00 | 43,14 | 60,78 | < 0,001 |

Ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn, nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trung bình chỉ số HATT, HATTr, HATB và tỷ lệ bệnh nhân có THA giữa nhóm bệnh nhân theo tam phân vị nồng độ TGF-beta1 huyết thanh cao nhất so với nhóm bệnh nhân tam phân vị nồng độ TGF-beta1 huyết thanh thấp nhất ($p < 0,01$).

Bảng 3.24. Đặc điểm huyết áp theo tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn

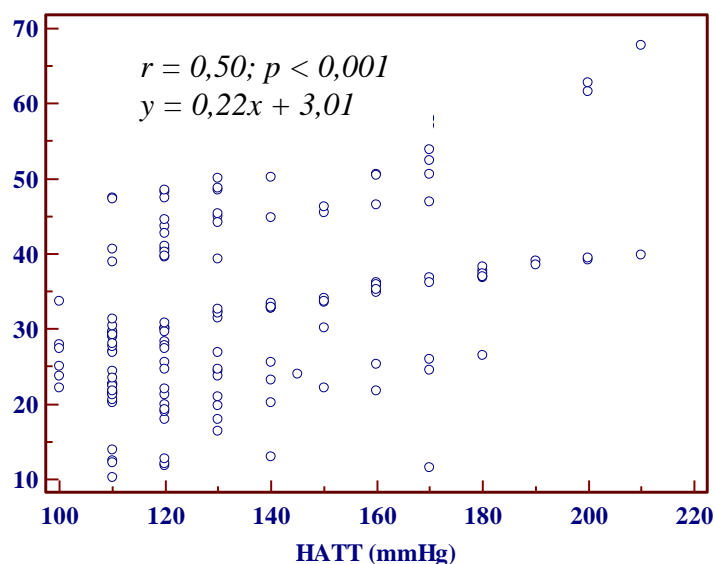
| Nhóm bệnh thận mạn | | | | |
|---------------------------|--|---|--|---------------|
| Chỉ số | Tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh (mg/L) | | | p |
| | $\leq 0,85$ (n= 50) <i>(nhóm 1)</i> | 0,86 - 2,84 (n= 51) <i>(nhóm 2)</i> | $\geq 2,85$ (n = 51) <i>(nhóm 3)</i> | |
| HATT (mmHg) | 120,50 ± 15,26 | 134,31 ± 24,27 | 150,78 ± 30,78 | < 0,001 |
| HATTr (mmHg) | 72,40 ± 12,05 | 78,04 ± 13,97 | 81,77 ± 13,63 | P(1;3) < 0,01 |
| HATB (mmHg) | 88,43 ± 12,67 | 96,80 ± 14,41 | 104,77 ± 15,37 | < 0,001 |
| Tỷ lệ THA (%) | 14,00 | 47,06 | 60,78 | < 0,001 |

Ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn, nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trung bình chỉ số HATT, HATTr, HATB và tỷ lệ bệnh nhân có THA giữa nhóm bệnh nhân tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh cao nhất so với nhóm bệnh nhân tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh thấp nhất ($p < 0,01$).

Bảng 3.25. Hệ số tương quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với các chỉ số huyết áp ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn

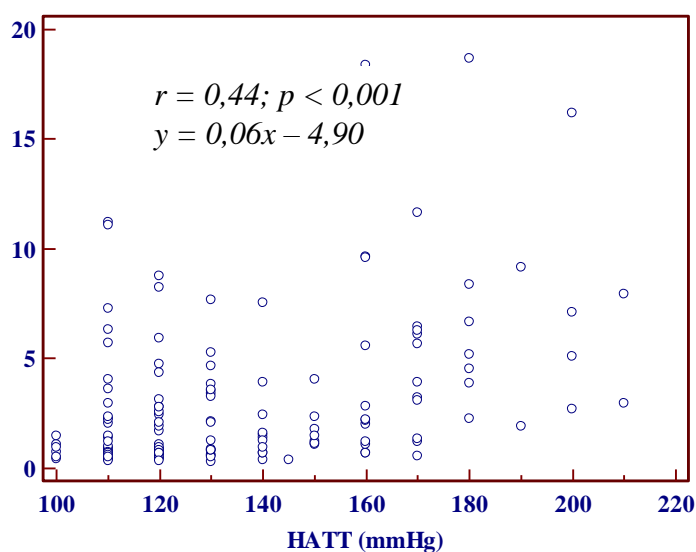
| | | HATT (mmHg) | HATTr (mmHg) | HATB (mmHg) |
|--|-------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
| Nồng độ TGF-beta1 huyết thanh (ng/mL) | n | 152 | 152 | 152 |
| | r | 0,50 | 0,18 | 0,39 |
| | p | < 0,001 | < 0,05 | < 0,001 |
| | Phương trình hồi quy | $y = 0,22x + 3,01$ | | $y = 0,30x + 5,52$ |
| Nồng độ hs- CRP huyết thanh (mg/L) | n | 152 | 152 | 152 |
| | r | 0,44 | 0,28 | 0,42 |
| | p | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| | Phương trình hồi quy | $y = 0,06x - 4,90$ | $y = 0,08x - 2,73$ | $y = 0,10x - 6,42$ |

Có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ TGF-beta1 với chỉ số HATT, HATB ($p < 0,001$) và có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với chỉ số HATT, HATTr và HATB ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn ($p < 0,001$).



Biểu đồ 3.2. Tương quan giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với chỉ số HATT ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn

Có mối tương quan thuận giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với chỉ số HATT ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn ($r = 0,50$; $p < 0,001$).



Biểu đồ 3.3. Tương quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với chỉ số HATT ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn

Có mối tương quan thuận giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với chỉ số HATT ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn ($r = 0,44; p < 0,001$).

3.3.3. Liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với tình trạng thiếu máu và một số chỉ số huyết học ở nhóm bệnh thận mạn

Bảng 3.26. Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn có thiếu máu và không thiếu máu

| Chỉ số | Nhóm bệnh thận mạn | | | | p |
|--|----------------------------------|--|----------------------------|--|----------------------------|
| | Nhóm không thiếu máu (n = 72) | | Nhóm thiếu máu (n = 80) | | |
| | ($\bar{X} \pm SD$) | Trung vị (25 th ; 75 th) | ($\bar{X} \pm SD$) | Trung vị (25 th ; 75 th) | |
| Nồng độ TGF-beta1 huyết thanh (ng/ml) | 28,45 ± 11,95 | 24,50 (21,11; 35,59) | 35,86 ± 10,43 | 34,55 (27,89; 43,24) | $p_{logTGF-beta1} < 0,001$ |
| Nồng độ hs-CRP huyết thanh (mg/l) | 1,57 ± 1,87 | 0,81 (0,59; 1,44) | 4,47 ± 4,30 | 2,96 (1,50; 6,03) | $p_{loghs-CRP} < 0,001$ |

Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn có thiếu máu cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn không thiếu máu ($p_{logTGF-beta1} < 0,001$ và $p_{loghs-CRP} < 0,001$).

Bảng 3.27. Các chỉ số huyết học theo tam phân vị nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn

| Nhóm bệnh thận mạn | | | | |
|---------------------------|--|-------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|
| Chỉ số | Tam phân vị nồng độ TGF-beta1 huyết thanh (ng/ml) | | | p |
| | $\leq 25,31$ (n=50) (nhóm 1) | 25,32 - 36,18 (n=51) (nhóm 2) | $\geq 36,19$ (n=51) (nhóm 3) | |
| HC (T/l) | 4,78 ± 0,77 | 3,81 ± 1,03 | 3,62 ± 1,08 | $p(1;2),(1;3)$ < 0,001 |
| Hematocrit (%) | 40,08 ± 6,94 | 32,09 ± 8,66 | 30,50 ± 10,00 | $p(1;2),(1;3)$ < 0,001 |
| Hemoglobin (g/l) | 138,80 ± 25,51 | 109,68 ± 31,25 | 102,86 ± 34,82 | $p(1;2),(1;3)$ < 0,001 |

$p(x_i$ với $y_j)$; so sánh giữa nhóm x_i và nhóm y_j ($x_i, y_j = 1,2,3$)

Trung bình số lượng hồng cầu, hematocrit và hemoglobin ở nhóm bệnh nhân tam phân vị nồng độ TGF-beta1 cao nhất thấp hơn so với nhóm bệnh nhân tam phân vị nồng độ TGF-beta1 thấp nhất ($p < 0,001$).

Bảng 3.28. Các chỉ số huyết học theo tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn

| Nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn | | | | |
|-------------------------------------|--|------------------------------------|-------------------------------------|----------|
| Chỉ số | Tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh (mg/l) | | | p |
| | $\leq 0,85$ (n= 50) (nhóm 1) | 0,86 - 2,84 (n= 51) (nhóm 2) | $\geq 2,85$ (n = 51) (nhóm 3) | |
| HC (T/l) | 4,76 ± 0,68 | 4,09 ± 1,04 | 3,36 ± 1,02 | < 0,001 |
| Hematocrit (%) | 40,54 ± 7,18 | 34,83 ± 8,45 | 27,30 ± 8,01 | < 0,001 |
| Hemoglobin (g/l) | 141,06 ± 26,30 | 117,56 ± 29,30 | 92,92 ± 29,15 | < 0,001 |

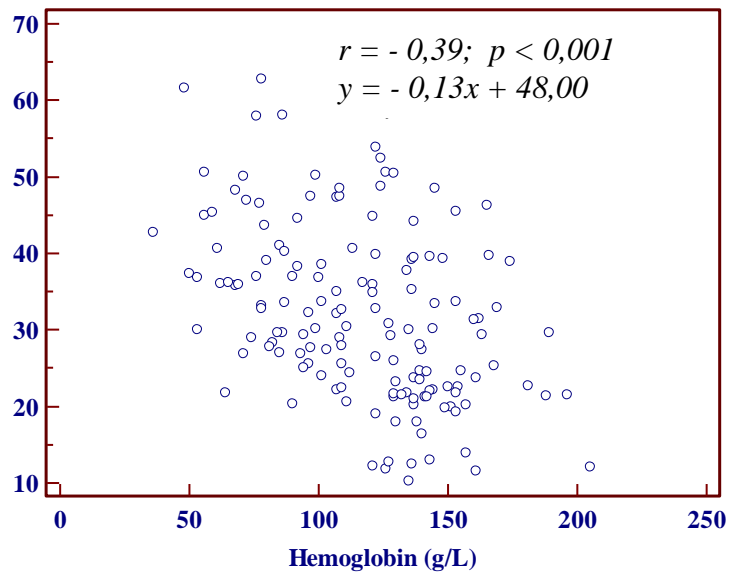
p (x_i với y_i); so sánh giữa nhóm x_i và nhóm y_i ($x_i, y_i = 1,2,3$)

Trung bình số lượng hồng cầu, hematocrit và hemoglobin ở nhóm bệnh nhân tam phân vị nồng độ hs-CRP cao nhất thấp hơn so với nhóm bệnh nhân tam phân vị nồng độ hs-CRP thấp nhất ($p < 0,001$).

Bảng 3.29. Hệ số tương quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với một số chỉ số huyết học ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn

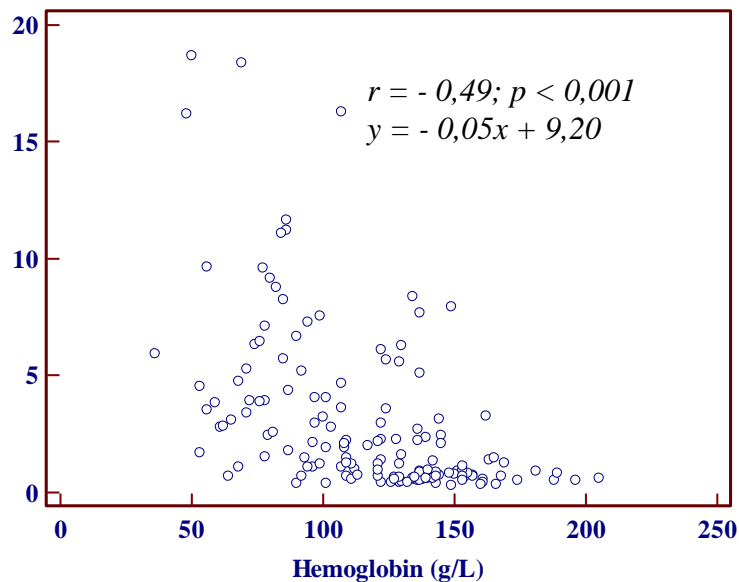
| Chỉ số | | HC (T/l) | Hematocrit (%) | Hemoglobin (g/l) |
|--|----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| Nồng độ TGF-beta1 huyết thanh (ng/mL) | n | 152 | 152 | 152 |
| | r | - 0,39 | - 0,37 | - 0,39 |
| | p | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| | Phương trình hồi quy | $y = - 4,22x + 49,52$ | $y = - 0,45x + 47,82$ | $y = - 0,13x + 48,00$ |
| Nồng độ hs-CRP huyết thanh (mg/L) | n | 152 | 152 | 152 |
| | r | - 0,45 | - 0,50 | - 0,49 |
| | p | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| | Phương trình hồi quy | $y = - 1,51x + 9,25$ | $y = - 0,19x + 9,61$ | $y = - 0,05x + 9,20$ |

Nhận thấy mối tương quan nghịch giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với số lượng hồng cầu, hematocrit và nồng độ hemoglobin ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn ($p < 0,001$).



Biểu đồ 3.4. Tương quan giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với nồng độ Hemoglobin máu ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn

Có mối tương quan nghịch giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với nồng độ Hemoglobin máu ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn ($r = -0,39; p < 0,001$).



Biểu đồ 3.5. Tương quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với nồng độ Hemoglobin máu ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn

Có mối tương quan nghịch giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với nồng độ Hemoglobin máu ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn ($r = -0,49; p < 0,001$).

3.3.4. Mối liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với một số chỉ số chức năng thận ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn

Bảng 3.30. Các chỉ số chức năng thận theo tam phân vị nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn

| Nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn | | | | |
|---------------------------------------|--|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------|
| Chỉ số | Tam phân vị nồng độ TGF-beta1 huyết thanh (ng/ml) | | | p |
| | $\leq 25,31$ (n=50) (nhóm 1) | 25,32 - 36,18 (n=51) (nhóm 2) | $\geq 36,19$ (n=51) (nhóm 3) | |
| Ure (mmol/l) | 6,49 ± 3,01 | 14,85 ± 10,24 | 19,44 ± 13,09 | < 0,001 |
| Creatinin (μmol/l) | 90,68 ± 30,09 | 279,04 ± 266,80 | 384,58 ± 364,45 | $p(1;2),(1;3) < 0,001$ |
| MLCT (ml/ph/1,73m²) | 80,76 ± 24,07 | 37,02 ± 27,70 | 29,57 ± 29,73 | $p(1;2),(1;3) < 0,001$ |

$p(x_i \text{ với } y_i)$; so sánh giữa nhóm x_i và nhóm y_i ($x_i, y_i = 1,2,3$)

Nhóm tam phân vị nồng độ TGF-beta1 huyết thanh cao nhất có trung bình nồng độ ure, creatinin và mức lọc cầu thận khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm tam phân vị nồng độ TGF-beta1 huyết thanh thấp nhất ($p < 0,001$).

Bảng 3.31. Các chỉ số chức năng thận theo tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn

| Nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn | | | | |
|---------------------------------------|--|--------------------------------|-----------------------------------|----------|
| Chỉ số | Tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh (mg/l) | | | p |
| | $\leq 0,85$ (n=50) (nhóm 1) | 0,86 - 2,84 (n=51) (nhóm 2) | $\geq 2,85$ (n=51) (nhóm 3) | |
| Ure (mmol/l) | 6,27 ± 2,89 | 11,52 ± 6,98 | 22,99 ± 12,92 | < 0,001 |
| Creatinin (µmol/l) | 86,04 ± 28,27 | 188,57 ± 172,99 | 479,60 ± 366,60 | < 0,001 |
| MLCT (ml/ph/1,73m²) | 86,27 ± 24,54 | 43,74 ± 23,33 | 17,45 ± 13,85 | < 0,001 |

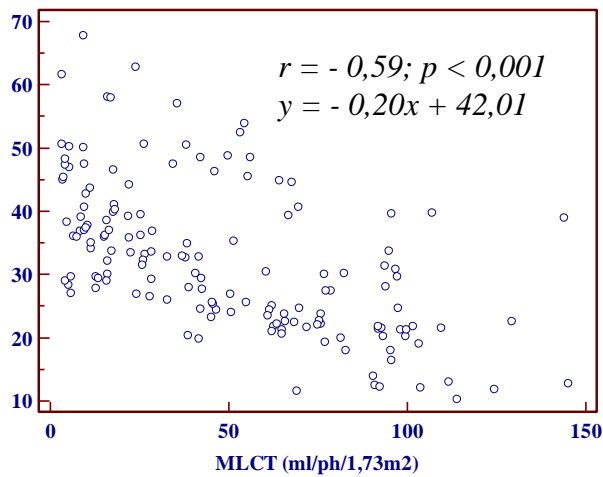
p (x_i với y_i); so sánh giữa nhóm x_i và nhóm y_i ($x_i, y_i = 1,2,3$)

Nhóm tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh cao nhất có trung bình nồng độ ure, creatinin và mức lọc cầu thận khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh thấp nhất ($p < 0,001$).

Bảng 3.32. Hệ số tương quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với một số chỉ số chức năng thận ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn

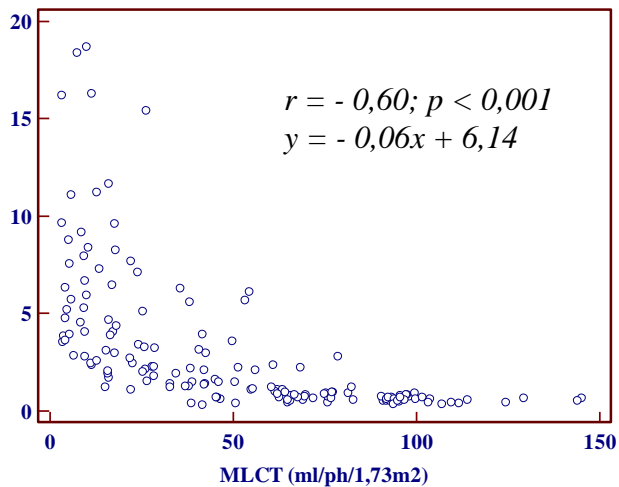
| Chỉ số | | Ure (mmol/l) | Creatinin (µmol/l) | MLCT (ml/ph/1,73m²) |
|--|----------------------|---------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| Nồng độ TGF-beta1 huyết thanh (ng/mL) | n | 152 | 152 | 152 |
| | Hệ số tương quan (r) | 0,49 | 0,42 | - 0,59 |
| | p | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| | Phương trình hồi quy | $y = 0,51x + 25,33$ | $y = 0,02x + 28,06$ | $y = - 0,20x + 42,01$ |
| Nồng độ hs-CRP huyết thanh (mg/L) | n | 152 | 152 | 152 |
| | Hệ số tương quan (r) | 0,56 | 0,62 | - 0,60 |
| | p | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| | Phương trình hồi quy | $y = 0,18x + 0,60$ | $y = 0,01x + 1,10$ | $y = - 0,06x + 6,14$ |

Ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn, nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh tương quan thuận với nồng độ ure, creatin huyết thanh và tương quan nghịch với mức lọc cầu thận ($p < 0,001$).



Biểu đồ 3.6. Tương quan giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với MLCT ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn

Có mối tương quan nghịch giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với MLCT ($r = -0,59; p < 0,001$) ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn.



Biểu đồ 3.7. Tương quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với MLCT ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn

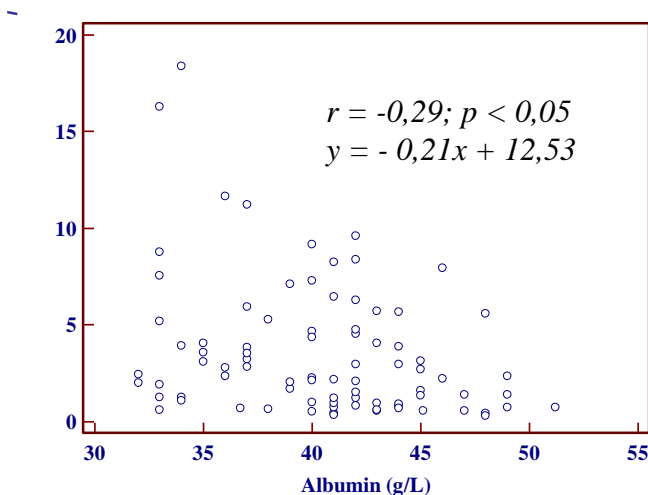
Nhận thấy có mối tương quan nghịch giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với MLCT ($r = -0,60; p < 0,001$) ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn.

3.3.5. Mối liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với nồng độ protit và albumin huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn

Bảng 3.33. Hệ số tương quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP với nồng độ protit và albumin huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn

| Chỉ số | | Nhóm bệnh thận mạn (n = 152) | |
|---------------------------------------|----------------------|------------------------------|---------------------------|
| | | Protit huyết thanh (g/l) | Albumin huyết thanh (g/l) |
| Nồng độ TGF-beta1 huyết thanh (ng/ml) | r | 0,03 | - 0,11 |
| | p | > 0,05 | > 0,05 |
| Nồng độ hs-CRP huyết thanh (mg/l) | r | - 0,10 | - 0,29 |
| | p | > 0,05 | < 0,05 |
| | Phương trình hồi quy | | $y = - 0,21x + 12,53$ |

Không nhận thấy mối tương quan giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với nồng độ albumin huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn ($r = - 0,11$; $p > 0,05$).



Biểu đồ 3.8: Biểu đồ tương quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với nồng độ albumin huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn.

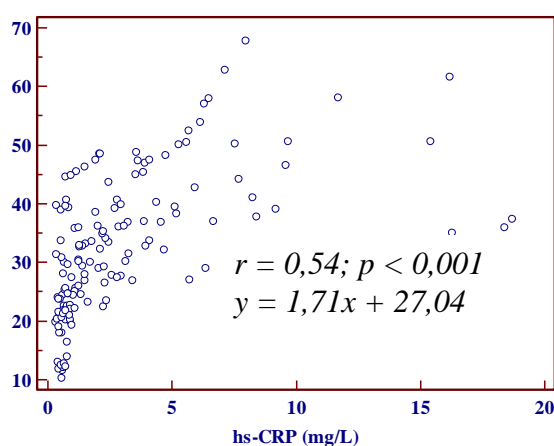
Có mối tương quan nghịch giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với nồng độ albumin huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn ($r = - 0,29$; $p < 0,05$).

3.3.6. Liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với nồng độ hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn

Bảng 3.34. Nồng độ TGF-beta1 huyết thanh theo tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn

| Nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn | | | | | |
|---------------------------------------|---|---|------------------------|----------------------|---------|
| Chỉ số | | Tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh (mg/l) | | | p |
| | | ≤ 0,85 (n= 50) | 0,86 - 2,84 (n= 51) | ≥ 2,85 (n = 51) | |
| Nồng độ TGF-beta1 huyết thanh (ng/ml) | $\bar{X} \pm SD$ | 25,35 ± 8,39 | 31,51 ± 8,02 | 42,00 ± 10,31 | < 0,001 |
| | Trung vị (25 th ; 75 th) | 21,79 (19,02; 25,57) | 30,14 (25,25; 35,90) | 39,82 (34,00; 49,78) | |

Ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở nhóm tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh cao nhất cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh thấp nhất ($p < 0,001$).



Biểu đồ 3.9. Tương quan giữa nồng độ TGF-beta1 với nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn

Có mối tương quan thuận giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bị CKD ($r = 0,54; p < 0,001$).

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 212 người, chia thành 2 nhóm chính là nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn do viêm cầu thận mạn và nhóm người bình thường.

Nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn do viêm cầu thận mạn gồm có 152 người được chia thành 5 giai đoạn bệnh thận mạn dựa vào mức lọc cầu thận. Nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 1 và giai đoạn 2 mỗi giai đoạn có 30 bệnh nhân, nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 3 có 30 bệnh nhân, giai đoạn 4 và giai đoạn 5 mỗi giai đoạn có 31 bệnh nhân.

Nhóm người bình thường có 60 người bao gồm 30 nam và 30 nữ có độ tuổi tương đương với nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn. Sự tương đương về giới tính giữa nam và nữ ở nhóm người bình thường tránh được sự ảnh hưởng của yếu tố giới tính lên các chỉ tiêu nghiên cứu (biểu đồ 3.1).

Trong nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn, chúng tôi chia làm 2 nhóm là nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn có $MLCT \geq 60 \text{ ml/ph/1,73m}^2$ và nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn có $MLCT < 60 \text{ ml/ph/1,73m}^2$ với mục tiêu là để xác định biến đổi của các chỉ số nghiên cứu ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn có $MLCT < 60 \text{ ml/ph/1,73m}^2$ và nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có $MLCT \geq 60 \text{ ml/ph/1,73m}^2$ diễn ra như thế nào so với nhau và so với nhóm người bình thường. Trong mỗi giai đoạn bệnh thận mạn có 30 bệnh nhân trừ giai đoạn 4 và 5 có 31 bệnh nhân.

Trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ chọn nhóm bệnh là bệnh nhân bị bệnh thận mạn do viêm cầu thận mạn. Lý do chúng tôi chỉ chọn nhóm bệnh nhân này vì mục đích để cho số liệu được thuần nhất, các chỉ số nghiên cứu có được chỉ trên nhóm bệnh nhân bị bệnh viêm cầu thận mạn mà không bao

gồm các bệnh thận mạn khác như viêm thận bể thận mạn. Lý do thứ hai là viêm cầu thận mạn là nguyên nhân hàng đầu gây ra suy thận mạn ở nước ta, điều này khác với các nước Âu Mỹ nguyên nhân gây bệnh thận mạn chủ yếu là đái tháo đường và tăng huyết áp [17]. Các kết quả nghiên cứu về nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn đã được báo cáo ở các nước Âu Mỹ đều trên bệnh nhân bệnh thận mạn do tăng huyết áp và đái tháo đường, ít thấy nghiên cứu trên bệnh nhân bệnh thận mạn do viêm cầu thận mạn. Vì vậy đối tượng nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên nhóm bệnh nhân bị bệnh viêm cầu thận mạn sẽ có tính mới so với các nghiên cứu khác.

Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thận mạn và phân giai đoạn bệnh thận mạn áp dụng tiêu chuẩn của Hội thận học Hoa kỳ KDOKI-2012 và hiện nay đã và đang áp dụng tại Việt Nam [48]. Tiêu chuẩn chẩn đoán nguyên nhân bệnh thận mạn là viêm cầu thận mạn áp dụng các tiêu chuẩn mà các nhà thận học trong và ngoài nước đang áp dụng [7], [14], [17], [104]. Việc áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán và phân giai đoạn bệnh thận mạn theo KDOKI-2012 có lợi thế hơn là quan tâm đúng mức bệnh thận mạn ngay từ giai đoạn sớm nhằm làm chậm tiến triển đến bệnh thận mạn giai đoạn cuối.

Nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn có 152 bệnh nhân gồm 79 nam và 73 nữ, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) (biểu đồ 3.1) một lần nữa cho phép giảm bớt sự ảnh hưởng của giới tính lên các chỉ số nghiên cứu mặc dù qua các nghiên cứu trước đây cho thấy giới tính không ảnh hưởng lên các chỉ số của nghiên cứu này là nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh [22], [70].

Trong nhóm người bình thường cũng như trong nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ tuổi giữa nam so với nữ. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có MLCT ≥ 60 ml/ph/1,73m² là $49,03 \pm 13,80$ tuổi, tuổi của nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn

có MLCT < 60 ml/ph/1,73m² là 51,26 ± 16,32 tuổi, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm người bình thường là 47,07 ± 17,44 tuổi (bảng 3.1). Như vậy kết quả nghiên cứu sẽ tránh được sự ảnh hưởng của yếu tố tuổi lên các chỉ số nghiên cứu khi so sánh giữa nhóm bệnh nhân và nhóm người bình thường.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu này chiều cao và vòng bụng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm bệnh thận mạn có MLCT ≥ 60 ml/ph/1,73m², nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có MLCT < 60 ml/ph/1,73m² và nhóm người bình thường.

Kết quả nghiên cứu cho thấy cân nặng ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có MLCT < 60 ml/ph/1,73m² thấp hơn so với nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có MLCT ≥ 60 ml/ph/1,73m² (bảng 3.2). Xét theo từng giai đoạn của bệnh thận mạn thì chỉ cân nặng trung bình của nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 5 thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với các giai đoạn bệnh thận mạn khác (bảng 3.3).

Về chỉ số BMI của đối tượng nghiên cứu: trong 152 bệnh nhân bệnh thận mạn tham gia nghiên cứu chỉ có 11 bệnh nhân có chỉ số BMI > 25. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ số BMI ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 5 thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm bệnh thận mạn giai đoạn 1, 2, 3 và so với nhóm người bình thường (bảng 3.3). Nghiên cứu của các tác giả nước ngoài thường có chỉ số BMI cao hơn và tỷ lệ bệnh nhân thừa cân, béo phì cao hơn nghiên cứu của chúng tôi [30], [45].

Về các chỉ số huyết học bao gồm số lượng hồng cầu, hematocrit và nồng độ hemoglobin ở nhóm bệnh thận mạn có MLCT ≥ 60 ml/ph/1,73m² không có sự khác biệt so với nhóm người bình thường, còn ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có MLCT < 60 ml/ph/1,73m² các chỉ số huyết học nêu trên đều thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có

MLCT ≥ 60 ml/ph/1,73m² và so với nhóm người bình thường (bảng 3.4) và các chỉ số huyết học có xu hướng giảm dần theo giai đoạn bệnh thận mạn (bảng 3.5). Hiện tượng giảm các chỉ số huyết học ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn liên quan mật thiết với sự giảm sản xuất erythropoietin từ thận do giảm các tế bào kẽ thận có vai trò sản xuất chất này, ngoài ra còn do sự tích tụ một số độc chất trong tình trạng suy thận ảnh hưởng đến đời sống hồng cầu và ức chế sinh hồng cầu [12]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các chỉ số huyết học giảm rõ rệt khi chức năng thận giảm từ giai đoạn 1 đến giai đoạn 5 ($p < 0,001$) (bảng 3.5). Sự tương quan giữa mức độ thiếu máu và mức độ suy thận đã được nhiều tác giả chứng minh, chỉ có một số ngoại lệ nhỏ như trong bệnh thận đa nang thì sự tương quan này không tuân theo quy luật trên. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ tiến hành trên bệnh nhân bị bệnh viêm cầu thận mạn nên phát hiện mối liên quan rất chặt chẽ giữa mức độ thiếu máu với mức độ suy thận.

Về các chỉ số đánh giá chức năng thận bao gồm nồng độ ure, creatinin huyết thanh và mức lọc cầu thận. Có nhiều cách ước tính mức lọc cầu thận, tuy nhiên trong nghiên cứu này chúng tôi áp dụng cách tính MLCT ước tính theo công thức CKD-EPI-2009 (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), đã được Hội Thận học Hoa Kỳ NKF/KDIGO-2012 khuyến cáo sử dụng [12], [53].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các chỉ số nồng độ ure, creatinin huyết thanh và mức lọc cầu thận ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có MLCT ≥ 60 ml/ph/1,73m² không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm người bình thường. Tuy nhiên ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có MLCT < 60 ml/ph/1,73m² nồng độ ure, creatinin huyết thanh tăng có ý nghĩa thống kê và mức lọc cầu thận giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có MLCT ≥ 60 ml/ph/1,73m² và so với nhóm người bình thường (bảng 3.4) và các chỉ số nồng độ ure, creatinin huyết

thanh tăng dần và mức lọc cầu thận giảm dần theo giai đoạn bệnh thận mạn ($p < 0,001$) (bảng 3.5).

4.1.3. Bàn về huyết áp của các nhóm đối tượng nghiên cứu

Tăng huyết áp là biến chứng tim mạch thường gặp ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Nguyên nhân gây ra tăng huyết áp ở bệnh nhân bệnh thận mạn bao gồm giảm thải natri, hoạt hoá hệ renin-angiotensin, hoạt hoá hệ thần kinh giao cảm, mất cân bằng của prostaglandin, tăng sức cản lòng mạch do tăng tổng hợp endothelin và giảm chất giãn mạch như nitric oxide [87].

Trong nghiên cứu này cả 3 chỉ số huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và huyết áp trung bình của nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có MLCT < 60 ml/ph/ $1,73m^2$ đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có MLCT ≥ 60 ml/ph/ $1,73m^2$ và so với nhóm người bình thường. Tỷ lệ bệnh nhân bị tăng huyết áp ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có MLCT ≥ 60 ml/ph/ $1,73m^2$ cao hơn so với nhóm người bình thường nhưng trung bình các chỉ số huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và huyết áp trung bình không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm này (bảng 3.6).

Tỷ lệ bệnh nhân có tăng huyết áp tăng dần theo giai đoạn của bệnh thận mạn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Không có sự khác biệt về chỉ số huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và huyết áp trung bình giữa nhóm bệnh thận mạn giai đoạn 1 và giai đoạn 2 so với nhóm người bình thường mặc dù tỷ lệ bệnh nhân có tăng huyết áp ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 2 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm người bình thường (bảng 3.7).

Theo nghiên cứu của tác giả Đinh Thị Kim Dung [3] chỉ số huyết áp của bệnh nhân suy thận mạn điều trị bảo tồn là $156,6 \pm 31,7 / 96,3 \pm 18,8$ mmHg cao hơn giá trị trung bình huyết áp của nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có MLCT < 60 ml/ph/ $1,73m^2$ trong nghiên cứu của chúng tôi là $146,14 \pm 28,12 / 81,63 \pm 13,81$ mmHg (bảng 3.6). Giải thích điều này là do nhóm bệnh nhân suy thận mạn trong nghiên cứu của tác giả Đinh Thị Kim Dung toàn bộ

đều có mức lọc cầu thận ≤ 40 ml/phút/1,73m². Nghiên cứu của tác giả Hoàng Bùi Bảo [2] trên 164 bệnh nhân suy thận mạn có chỉ huyết áp là $148,4 \pm 27,8 / 88,5 \pm 14,9$ mmHg, không khác biệt so với kết quả về chỉ số huyết áp của nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có MLCT < 60 ml/ph/1,73m² trong nghiên cứu của chúng tôi do nhóm suy thận mạn trong nghiên cứu của tác giả Hoàng Bùi Bảo cũng có mức lọc cầu thận < 60 ml/ph/1,73m².

4.2. NỒNG ĐỘ TGF-beta1 VÀ hs-CRP HUYẾT THANH CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.2.1. Nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn

Trong bệnh lý cầu thận ở người, TGF-beta1 là yếu tố trung tâm gây ra tình trạng xơ cứng cầu thận và xơ hoá kẽ thận. Đặc trưng chính là sự tích lũy quá mức chất ngoại bào gây ra bởi TGF-beta1 [40]. Theo nhận xét của nhiều tác giả nước ngoài, trong bệnh thận mạn phần lớn có tăng nồng độ TGF-beta1 huyết thanh. Tuy nhiên các nghiên cứu ở nước ngoài chủ yếu tập trung nghiên cứu trên các đối tượng bệnh lý thận mạn do tăng huyết áp và đái tháo đường, chưa có báo cáo nào được tìm thấy nghiên cứu trên đối tượng bệnh lý cầu thận mạn nguyên phát. Có thể đây là đặc trưng của các nước Âu Mỹ với nguyên nhân gây bệnh thận mạn chủ yếu là tăng huyết áp và đái tháo đường. Ngược lại ở nước ta, viêm cầu thận mạn vẫn là nguyên nhân thường gặp dẫn đến bệnh thận mạn giai đoạn cuối [17].

Kết quả nghiên cứu của đề tài này (bảng 3.8) cho thấy, có 67,11 % số bệnh nhân bệnh thận mạn có nồng độ TGF-beta1 huyết thanh $\geq 25,32$ ng/ml, trong khi ở nhóm người bình thường chỉ có 10,00 % số bệnh nhân có nồng độ TGF-beta1 huyết thanh nằm ở phạm vi này. Ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có 33,55% số bệnh nhân phân bố ở nhóm tam phân vị nồng độ TGF-beta1 huyết thanh cao nhất ($\geq 36,19$ ng/ml), trong khi đó không có người bình thường nào phân bố ở nồng độ này.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.9 cho thấy nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm người bình thường ($32,35 \pm 11,74$ ng/ml so với $13,45 \pm 7,17$ ng/ml, $p_{\log}\text{TGF-beta1} < 0,001$).

Nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn khi được chia ra hai phân nhóm là nhóm bệnh thận mạn có $\text{MLCT} \geq 60$ ml/ph/ $1,73\text{m}^2$ và nhóm bệnh thận mạn có $\text{MLCT} < 60$ ml/ph/ $1,73\text{m}^2$. Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.10 cho thấy nồng độ TGF-beta1 huyết thanh tăng ngay từ giai đoạn sớm của bệnh thận mạn. Ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có $\text{MLCT} \geq 60$ ml/ph/ $1,73\text{m}^2$ có 11,67% số bệnh nhân có nồng độ TGF-beta1 huyết thanh $\geq 36,19$ ng/ml, nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có $\text{MLCT} < 60$ ml/ph/ $1,73\text{m}^2$ có 47,83% số bệnh nhân có nồng độ TGF-beta1 huyết thanh $\geq 36,19$ ng/ml, trong khi đó ở nhóm người bình thường không có trường hợp nào có nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở nồng độ này ($p < 0,001$).

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.11 cho thấy nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có $\text{MLCT} < 60$ ml/ph/ $1,73\text{m}^2$ cao hơn so với nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có $\text{MLCT} \geq 60$ ml/ph/ $1,73\text{m}^2$ và cao hơn so với nhóm người bình thường, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p_{\log}\text{TGF-beta1} < 0,001$). Thậm chí ngay ở các giai đoạn sớm của bệnh thận mạn (nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có $\text{MLCT} \geq 60$ ml/ph/ $1,73\text{m}^2$) nồng độ TGF-beta1 huyết thanh cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm người bình thường ($p_{\log}\text{TGF-beta1} < 0,001$).

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.12 cho thấy số bệnh nhân phân bố ở tam phân vị nồng độ TGF-beta1 huyết thanh cao nhất ($\geq 36,19$ ng/ml) tăng dần theo giai đoạn bệnh thận mạn đặc biệt là ở các giai đoạn mà chức năng thận giảm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Phân tích nồng độ TGF-beta1 huyết thanh theo giai đoạn bệnh thận mạn (bảng 3.13) cho thấy nồng độ TGF-beta1 huyết thanh có xu hướng tăng dần theo giai đoạn bệnh

thận mạn ($p < 0,001$). Ngay cả nhóm bệnh thận mạn giai đoạn 1 nồng độ TGF-beta1 huyết thanh là $22,07 \pm 8,59$ ng/ml cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm người bình thường là $13,45 \pm 7,17$ ng/ml, với $p < 0,001$ (bảng 3.13).

Tình trạng tăng nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn có thể do 3 cơ chế sau:

Thứ nhất là sự gia tăng nồng độ TGF-beta1 huyết thanh có liên quan đến tình trạng tăng nồng độ Indoxyl sulfate ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Indoxyl sulfate có nguồn gốc từ protein của thức ăn. Một phần tryptophan từ protein của thức ăn được chuyển hoá thành Indole bởi tryptophanase của vi khuẩn đường ruột như E. Coli. Indole được hấp thu vào máu từ ruột và được chuyển hoá thành Indoxyl sulfate ở gan. Indoxyl sulfate bình thường được bài tiết qua nước tiểu. Ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn có MLCT < 60 ml/ph/ $1,73m^2$ do giảm độ thanh thải dẫn đến tăng nồng độ Indoxyl sulfate huyết thanh [64], [65]. Nghiên cứu của tác giả Takashi Minyazaki và cộng sự đã chứng minh Indoxyl sulfate có tác dụng gây tăng tổng hợp TGF-beta1 của tế bào ống thận, đồng thời Indoxyl sulfate thúc đẩy sự xâm nhập của bạch cầu đơn nhân tới thận và tăng cường tổng hợp ra TGF-beta1 [63].

Nguyên nhân thứ hai giải thích cho tình trạng tăng nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn là tình trạng tăng LDL-cholesterol ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Tăng nồng độ LDL-cholesterol ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu của các tác giả cả ở trong và ngoài nước. Theo nghiên cứu của tác giả Đinh Thị Kim Dung tăng LDL-cholesterol là một trong những biểu hiện khá phổ biến ở bệnh nhân bệnh thận mạn đặc biệt là ở nhóm bệnh nhân VCT có HCTH [3]. Tăng LDL-cholesterol và LDL oxy hoá gây kích thích giải phóng ra TGF-beta1 từ các tế bào bạch cầu đơn nhân và đại thực bào [92].

Lý do thứ ba giải thích tình trạng tăng nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn là tình trạng viêm mạn tính mức độ thấp xuất hiện ngay từ giai đoạn sớm của bệnh thận mạn làm tăng tổng hợp và giải phóng ra TGF-beta1 [39], [83].

Nghiên cứu nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh của tác giả Santina Cottone và cộng sự (Italia) [30] trên 450 bệnh nhân tăng huyết áp có MLCT ≥ 60 ml/ph/1,73m² và 92 bệnh nhân tăng huyết áp có MLCT < 60 ml/ph/1,73m² kết quả cho thấy nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở nhóm bệnh nhân có MLCT < 60 ml/ph/1,73m² là $38,0 \pm 8,8$ ng/mL cao hơn nhóm bệnh nhân có MLCT ≥ 60 ml/ph/1,73m² là $27,0 \pm 5,2$ ng/mL và cao hơn nhóm người bình thường làm chứng là $22,0 \pm 4,4$ ng/mL, với $p < 0,001$.

Nghiên cứu của Gyanendra Kumar Sonker (Ấn độ) [83] về nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở bệnh nhân suy thận mạn chưa lọc máu cho thấy nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở nhóm bệnh nhân suy thận mạn chưa lọc máu là $75,26 \pm 28,43$ ng/ml cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm người bình thường làm chứng là $16,63 \pm 8,33$ ng/ml, với $p < 0,01$.

Như vậy so sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với một số tác giả khác cho thấy mặc dù nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn có khác nhau ở từng nghiên cứu nhưng có xu hướng chung là nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có nồng độ TGF-beta1 huyết thanh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm người bình thường, ngay cả ở giai đoạn sớm của bệnh thận mạn khi mức lọc cầu thận còn ≥ 60 ml/ph/1,73m².

4.2.2. Nồng độ hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn

Suy chức năng thận gắn liền với sự gia tăng các dấu ấn sinh học của viêm, bao gồm hs-CRP, IL-6, ... Sự gia tăng này xuất hiện ngay cả khi không có các bằng chứng lâm sàng hoặc các bằng chứng tổn thương tim mạch. Viêm xuất hiện sớm trong bệnh lý thận mạn và thúc đẩy quá trình hình thành xơ vữa động mạch. Sự gia tăng nồng độ các dấu ấn sinh học của viêm trong bệnh lý

thận mạn có thể do tăng tổng hợp, giảm thanh thải hoặc cả hai cơ chế trên. Suy chức năng thận có thể trực tiếp gây ra tăng các dấu ấn sinh học của viêm thông qua cơ chế tăng tình trạng oxy hoá dẫn đến tích lũy các sản phẩm chuyển hoá đầu cuối của glycation (AGEs). Nồng độ các chất này tăng khi mức lọc cầu thận giảm gây ra hoạt hoá bạch cầu đơn nhân và tổng hợp các cytokin bao gồm hs-CRP [80].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự gia tăng có ý nghĩa thống kê nồng độ hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn so với nhóm người bình thường. Ở nhóm người bình thường chỉ có một người (1,67%) có nồng độ hs-CRP huyết thanh ở tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh cao nhất ($\geq 2,85$ mg/L), trong khi đó có 33,55% số bệnh nhân bệnh thận mạn có hs-CRP huyết thanh ở nồng độ này, với $p < 0,001$ (bảng 3.8).

Nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có phân phối không theo luật phân phối chuẩn, với giá trị trung bình là $3,10 \pm 3,67$ mg/L [trung vị (25^{th} ; 75^{th}) là: 1,51 (0,72; 3,93) mg/l] cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm người bình thường $0,41 \pm 0,39$ mg/L [trung vị (25^{th} ; 75^{th}) là: 0,23 (0,12; 0,48) mg/l] ($P_{\log\text{hs-CRP}} < 0,001$) (bảng 3.9).

Khi chia nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn thành hai phân nhóm là nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có $\text{MLCT} \geq 60$ ml/ph/ $1,73\text{m}^2$ và nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có $\text{MLCT} < 60$ ml/ph/ $1,73\text{m}^2$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.10 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân bệnh thận mạn có $\text{MLCT} < 60$ ml/ph/ $1,73\text{m}^2$ phân bố ở tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh cao nhất ($\geq 2,85$ mg/L) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có $\text{MLCT} \geq 60$ ml/ph/ $1,73\text{m}^2$.

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.11 cho thấy nồng độ trung bình hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có $\text{MLCT} < 60$ ml/ph/ $1,73\text{m}^2$ là $4,61 \pm 4,05$ mg/L [trung vị (25^{th} ; 75^{th}) là: 3,25 (1,84; 6,21) mg/l] cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có $\text{MLCT} \geq 60$

ml/ph/1,73m² là $0,79 \pm 0,44$ mg/L [trung vị (25th; 75th) là: 0,71 (0,55; 0,88) mg/l] với $P_{\log\text{hs-CRP}} < 0,001$. Ở đây nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có $\text{MLCT} \geq 60$ ml/ph/1,73m² cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm người bình thường ($0,79 \pm 0,44$ mg/L [trung vị (25th; 75th) là: 0,71 (0,55; 0,88) mg/l] so với $0,41 \pm 0,39$ mg/L [trung vị là 0,23 (0,12; 0,48)] với $P_{\log\text{hs-CRP}} < 0,001$) (bảng 3.11). Điều này cho thấy nồng độ hs-CRP huyết thanh tăng sớm ngay cả khi bệnh thận mạn có mức lọc cầu thận còn bình thường.

Xét theo giai đoạn bệnh thận mạn, kết quả nghiên cứu (bảng 3.12) cho thấy tỷ lệ bệnh nhân phân bố ở tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh cao nhất ($\geq 2,85$ mg/L) tăng dần theo giai đoạn bệnh thận mạn. Ở các giai đoạn bệnh thận mạn có $\text{MLCT} \geq 60$ ml/ph/1,73m² không có bệnh nhân nào có nồng độ hs-CRP huyết thanh $\geq 2,85$ mg/L, tuy nhiên ở các nhóm bệnh thận mạn giai đoạn 3, giai đoạn 4 và giai đoạn 5 tỷ lệ này tương ứng là 26,67%; 54,84% và 83,87% với $p < 0,001$.

Nghiên cứu nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh của tác giả Santina Cottone và cộng sự [30] trên 450 bệnh nhân tăng huyết áp có $\text{MLCT} \geq 60$ /ml/ph/1,73m² và 92 bệnh nhân tăng huyết áp có $\text{MLCT} < 60$ /ml/ph/1,73m² kết quả cho thấy nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân có $\text{MLCT} < 60$ /ml/ph/1,73m² là $3,37 \pm 1,37$ mg/L cao hơn nhóm bệnh nhân có $\text{MLCT} \geq 60$ /ml/ph/1,73m² là $1,75 \pm 0,9$ mg/L và cao hơn nhóm người bình thường làm chứng là $1,18 \pm 0,32$ mg/L, với $p < 0,001$.

Nghiên cứu CRIC (chronic renal insufficiency cohort) được thực hiện bởi tác giả Jayanta Gupta và cộng sự trên 3939 bệnh nhân bệnh thận mạn trong đó có 1907 bệnh nhân bệnh thận mạn do đái tháo đường. Nhóm đối tượng nghiên cứu được chia ra các phân nhóm theo mức lọc cầu thận > 60 /ml/ph/1,73m² (412 bệnh nhân), 50 - 59 /ml/ph/1,73m² (754 bệnh nhân), 40 - 49 /ml/ph/1,73m² (1042 bệnh nhân), 30 - 39 /ml/ph/1,73m² (967 bệnh nhân)

và $< 30 \text{ ml/ph}/1,73\text{m}^2$ (764 bệnh nhân) thì giá trị hs-CRP huyết thanh (trung vị, 25th, 75th) của các phân nhóm trên tương ứng là 1,9 (0,9; 4,2); 2,5 (1,0; 6,8); 2,7 (1,1; 6,0); 2,8 (1,2; 7,1); 2,8 (1,1; 7,1) mg/L với $p < 0,001$ [45].

Như vậy các nghiên cứu trên tuy thực hiện trên đối tượng bệnh nhân là bệnh thận do tăng huyết áp và đái tháo đường nhưng đều cho thấy nồng độ hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn cao hơn so với nhóm người bình thường ngay cả các giai đoạn sớm của bệnh thận mạn, giống với kết quả nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên bệnh nhân bệnh thận mạn do viêm cầu thận mạn. Nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn nặng hơn cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh thận mạn giai đoạn nhẹ hơn.

4.2.3. Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh của đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi

Trong nghiên cứu này chúng tôi chia nhóm nghiên cứu theo 3 nhóm tuổi ở người trưởng thành là 18 - < 40 tuổi, 40 đến 60 tuổi và ≥ 60 tuổi. Cách chia này cũng được một số tác giả trong và ngoài nước thực hiện khi nghiên cứu [6].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.14 cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ TGF-beta1 huyết thanh giữa 3 nhóm tuổi trên cả ở nhóm người bình thường, nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có $\text{MLCT} \geq 60 \text{ ml/ph}/1,73\text{m}^2$ và nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có $\text{MLCT} < \text{ml/ph}/1,73\text{m}^2$. Kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác khi nghiên cứu trên bệnh nhân bệnh thận mạn cũng cho nhận định tương tự [22], [98].

Về nồng độ hs-CRP giữa các nhóm tuổi ở bệnh nhân bệnh thận mạn, kết quả nghiên cứu ở bảng 3.14 cũng cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ hs-CRP huyết thanh giữa các nhóm tuổi trên ở cả nhóm người bình thường, nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có $\text{MLCT} \geq 60 \text{ ml/ph}/1,73\text{m}^2$ và nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có $\text{MLCT} < \text{ml/ph}/1,73\text{m}^2$.

Kết quả nghiên cứu của Trương Phi Hùng và Đặng Vạn Phước trên người bình thường cũng nhận thấy không có sự khác biệt nồng độ hs-CRP huyết thanh giữa 3 nhóm tuổi trên [6]. Nghiên cứu của Georgi Abraham trên bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu cũng nhận thấy không có mối liên quan giữa nồng độ hs-CRP với tuổi [19]. Các nghiên cứu của Rawson E.S [69], nghiên cứu của Rifai N và cộng sự [70] cũng không nhận thấy có mối liên quan giữa tuổi với nồng độ hs-CRP huyết thanh.

4.2.4. Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh của đối tượng nghiên cứu theo giới

Về nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn theo giới. Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.15 cho thấy nồng độ TGF-beta1 huyết thanh giữa nam so với nữ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê cả ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có MLCT < 60 ml/ph/1,73m² cũng như nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có MLCT ≥ 60 ml/ph/1,73m² và nhóm người bình thường.

Nghiên cứu của Serkan và cộng sự cũng cho thấy không có sự khác biệt về nồng độ TGF-beta1 huyết thanh giữa nam so với nữ. Nghiên cứu của Phyllis August và cộng sự trên bệnh nhân tăng huyết áp cũng cho thấy yếu tố tuổi và giới tính không liên quan đến nồng độ TGF-beta1 huyết thanh [98].

Về nồng độ hs-CRP ở bệnh nhân bệnh thận mạn theo giới. Tương tự như TGF-beta1, nồng độ hs-CRP huyết thanh trong nghiên cứu này không có sự khác biệt giữa nam so với nữ ở cả nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có MLCT < 60 ml/ph/1,73m², nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có MLCT ≥ 60 ml/ph/1,73m² và nhóm người bình thường.

Ở trong nước nghiên cứu của tác giả Trương Phi Hùng và Đặng Vạn Phước trên người bình thường cũng cho thấy không có sự khác biệt về nồng độ hs-CRP huyết thanh giữa nam so với nữ [6]. Khi nghiên cứu trên bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu tác giả Georgi Abraham cũng nhận thấy

không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với yếu tố giới ở bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu [19].

4.2.5. Tỷ lệ tăng nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh của bệnh nhân bị bệnh thận mạn

4.2.5.1. Tỷ lệ tăng nồng độ TGF-beta1 huyết thanh của bệnh nhân bị bệnh thận mạn

Sau khi khảo sát nồng độ TGF-beta1 huyết thanh của nhóm người bình thường cho thấy nồng độ TGF-beta1 huyết thanh của nhóm người bình thường là $13,45 \pm 7,17$ ng/mL, vì vậy chúng tôi lấy mốc $> \bar{x} \pm 2SD$, tức $> 27,79$ ng/ml được coi là tăng nồng độ TGF-beta1 huyết thanh.

Với tiêu chí này, kết quả nghiên cứu (bảng 3.16) cho thấy trong tổng số 152 bệnh nhân ở nhóm bệnh thận mạn thì có 91 bệnh nhân (59,90%) có tăng nồng độ TGF-beta1 huyết thanh.

Khi phân tích riêng từng phân nhóm bệnh thận mạn có $MLCT \geq 60$ ml/ph/ $1,73m^2$ và nhóm bệnh thận mạn có $MLCT < 60$ ml/ph/ $1,73m^2$, kết quả nghiên cứu (bảng 3.16) cho thấy ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có $MLCT \geq 60$ ml/ph/ $1,73m^2$ có 25% số bệnh nhân có tăng nồng độ TGF-beta1 huyết thanh và tăng lên rất cao (82,60%) ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có $MLCT < 60$ ml/ph/ $1,73m^2$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Xét theo giai đoạn bệnh thận mạn, kết quả nghiên cứu ở bảng 3.17 cho thấy nồng độ TGF-beta1 huyết thanh có xu hướng tăng dần theo giai đoạn bệnh thận mạn ($p < 0,001$), ngay ở giai đoạn 1 của bệnh thận mạn cũng có 23,3% số bệnh nhân có tăng nồng độ TGF-beta1 huyết thanh.

Điều bàn luận ở đây là kết quả nghiên cứu cho thấy sự tăng nồng độ TGF-beta1 huyết thanh xuất hiện ngay từ các giai đoạn sớm của bệnh thận mạn khi chưa có suy thận có ý nghĩa gì trong thực hành lâm sàng.

Tổn thương thận mạn là một quá trình tiến triển liên tục mà hậu quả cuối cùng là suy thận giai đoạn cuối. Việc điều trị nội khoa với mục đích làm

chậm tiến triển của bệnh thận mạn. TGF-beta1 đã được xác định là yếu tố đóng vai trò trung tâm trong tiến triển của bệnh lý thận mạn. TGF-beta1 gây ra xơ cứng cầu thận, xơ hoá kẽ thận dẫn đến giảm mức lọc cầu thận. Vì vậy việc ức chế TGF-beta1 trong điều trị bệnh lý thận mạn đang được nghiên cứu nhiều [18], [77], [90].

Kết quả nghiên cứu của đề tài này cho thấy nồng độ TGF-beta1 huyết thanh tăng ngay từ giai đoạn sớm của bệnh thận mạn, khi chưa có suy thận ($MLCT \geq 60 \text{ ml/ph}/1,73\text{m}^2$). Vậy ức chế TGF-beta1 ở giai đoạn này có thể có lợi trong việc làm chậm tiến triển đến giai đoạn cuối của bệnh thận mạn.

Angiotensin II kích thích tổng hợp TGF-beta1 thông qua thụ thể AT-1 và angiotensin II có tác dụng làm tăng tổng hợp TGF-beta1 của tế bào gian mạch cầu thận [42] và của tế bào bạch cầu đơn nhân [40]. Ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể AT-1 đều làm giảm tổng hợp TGF-beta1 trong mô hình thực nghiệm. Những thuốc này cũng làm giảm nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở bệnh nhân thận ghép và bệnh nhân bệnh thận đái tháo đường. Trong lâm sàng sử dụng thuốc ức chế men chuyển và ức chế thụ thể AT-1 đã được chứng minh có tác dụng làm chậm tiến triển của bệnh thận mạn thông qua việc ức chế TGF-beta1 [77]. Hiện nay thuốc ức chế trực tiếp TGF-beta1 là fresolimumab đang được tiến hành thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 trong điều trị bệnh lý cầu thận mạn [18].

4.2.5.2. Tỷ lệ tăng nồng độ hs-CRP và nguy cơ tim mạch biểu hiện qua nồng độ hs-CRP huyết thanh của bệnh nhân bị bệnh thận mạn

Nghiên cứu của tác giả Lê Thị Thu Trang trong nhóm chứng gồm 60 người bình thường cho thấy nồng độ hs-CRP huyết thanh là $0,39 \pm 0,25 \text{ mg/L}$, và tác giả đã lấy mốc $> \bar{X} \pm 2SD$, tức $> 0,89 \text{ mg/L}$ coi là tăng nồng độ hs-CRP huyết thanh [13].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, sau khi phân tích nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm người bình thường cho thấy nồng độ hs-CRP huyết thanh

ở nhóm người bình thường là $0,41 \pm 0,39$ mg/L, vì vậy chúng tôi lấy mốc $> \bar{x} \pm 2SD$, tức $> 1,19$ mg/L được coi là tăng nồng độ hs-CRP huyết thanh.

Với tiêu chí trên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.16 cho thấy trong số 152 bệnh nhân bị bệnh thận mạn có 88 bệnh nhân (chiếm 57,89%) có tăng nồng độ hs-CRP huyết thanh. Khi phân tích riêng từng nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có MLCT < 60 ml/ph/1,73m² và nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có MLCT ≥ 60 ml/ph/1,73m², kết quả cho thấy (bảng 3.16) ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có MLCT < 60 ml/ph/1,73m² có 90,22% số bệnh nhân có tăng nồng độ hs-CRP huyết thanh. Ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có MLCT ≥ 60 ml/ph/1,73m² có 8,33% số bệnh nhân có tăng nồng độ hs-CRP huyết thanh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Xét theo giai đoạn bệnh thận mạn, kết quả nghiên cứu ở bảng 3.17 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có tăng nồng độ hs-CRP huyết thanh tăng dần theo giai đoạn bệnh thận mạn. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Nghiên cứu của tác giả Georgi Abraham và cộng sự trên 100 bệnh nhân bị bệnh thận mạn chưa lọc máu cho thấy 67% số bệnh nhân có tăng hs-CRP > 6 mg/L và nồng độ hs-CRP tương quan nghịch với mức lọc cầu thận [19]. Nghiên cứu của tác giả João Edigo Romão Jr và cộng sự trên 224 bệnh nhân bị bệnh thận mạn chưa lọc máu cho thấy có 44% số bệnh nhân có nồng độ hs-CRP > 5 mg/L [72].

Về nguy cơ tim mạch đánh giá theo nồng độ hs-CRP huyết thanh. Theo khuyến cáo của CDC/AHA-2002, tăng nồng độ hs-CRP là một yếu tố nguy cơ tim mạch độc lập đối với các biến cố tim mạch trong quần thể chung cũng như trong nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn. Theo CDC/AHA-2002 nguy cơ tim mạch theo nồng độ hs-CRP được xác định theo 3 nhóm [82]:

Nguy cơ thấp: nồng độ hs-CRP huyết thanh $< 1,0$ mg/L.

Nguy cơ trung bình: nồng độ hs-CRP huyết thanh từ $1,0 - 3,0$ mg/L.

Nguy cơ tim mạch cao: nồng độ hs-CRP huyết thanh $> 3,0$ mg/L.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.18) cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao biểu hiện qua nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có MLCT < 60 ml/ph/1,73m² là 53,26% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có MLCT ≥ 60 ml/ph/1,73m² (p < 0,001).

Nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có MLCT ≥ 60 ml/ph/1,73m² không có bệnh nhân nào có nồng độ hs-CRP > 3,0 mg/L. Nhưng ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có MLCT < 60 ml/ph/1,73m² tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao tăng nhanh theo mức độ suy thận từ 23,3% ở nhóm bệnh thận mạn giai đoạn 3 đến 51,6% ở nhóm bệnh thận mạn giai đoạn 4 và tỷ lệ này lên đến 83,9% ở nhóm bệnh nhân bệnh thận giai đoạn 5 (p < 0,001).

Như vậy giống với các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nguy cơ tim mạch theo nồng độ hs-CRP tăng cao ở bệnh nhân bệnh thận mạn đặc biệt khi có giảm mức lọc cầu thận.

4.3. LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ TGF-beta1 VÀ hs-CRP HUYẾT THANH VỚI MỘT SỐ CHỈ SỐ LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN BỊ BỆNH THẬN MẠN

4.3.1. Liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với một số chỉ số nhân trắc ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn

Đối với nồng độ TGF-beta1 huyết thanh, kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.19) cho thấy ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn không có sự khác biệt về chiều cao, cân nặng, vòng bụng và chỉ số BMI giữa nhóm tam phân vị nồng độ TGF-beta1 cao nhất so với nhóm tam phân vị nồng độ TGF-beta1 thấp nhất.

Xét hệ số tương quan ở bảng 3.21 cũng cho thấy không có mối tương quan giữa nồng độ TGF-beta1 với chỉ số cân nặng, chiều cao, vòng bụng và chỉ số BMI ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn.

Khác với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, nghiên cứu của tác giả Manikkam Suthanthiran trên bệnh nhân bệnh thận mạn do tăng huyết áp cho thấy nồng độ TGF-beta1 huyết thanh tương quan thuận với chỉ số BMI ở người da đen nhưng không tương quan với chỉ số BMI ở nhóm người da trắng. Giải thích cho sự khác nhau này có thể có 2 lý do: thứ nhất là sự khác nhau về yếu tố chủng tộc và màu da của đối tượng nghiên cứu trong nghiên cứu của chúng tôi so với nghiên cứu của tác giả Manikkam Suthanthiran. Thứ hai là do đối tượng nghiên cứu của tác giả Manikkam Suthanthiran số người béo phì có tỷ lệ cao, trong khi nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 15 bệnh nhân (9,87%) số bệnh nhân có chỉ số BMI > 25 và không có bệnh nhân nào có chỉ số BMI > 30 [86].

Về mối liên quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với các chỉ số nhân trắc, kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.20) cho thấy ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn không có sự khác biệt về chỉ số chiều cao, cân nặng, vòng bụng và chỉ số BMI giữa nhóm tam phân vị nồng độ hs-CRP cao nhất so với nhóm tam phân vị nồng độ hs-CRP thấp nhất.

Xét hệ số tương quan ở bảng 3.21 cũng cho thấy không có mối tương quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với các chỉ số chiều cao, cân nặng, vòng bụng và chỉ số BMI ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn.

Khi nghiên cứu trên người bình thường, tác giả Trương Phi Hùng và Đặng Vạn Phước cũng nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm người có chỉ số BMI > 23 so với nhóm người có chỉ số BMI ≤ 23 [6].

Khác với nghiên cứu của chúng tôi, nghiên cứu của tác giả Vandana Menon và cộng sự trên 801 bệnh nhân bệnh thận mạn chưa lọc máu cho thấy nhóm bệnh nhân có nồng độ hs-CRP > 6 mg/L có chỉ số BMI cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân có nồng độ hs-CRP ≤ 6 mg/L ($29,4 \pm 4,7$ so với $26,4 \pm 7,6$ với $p < 0,05$). Có lẽ có sự khác nhau này là do tỷ lệ bệnh

nhân có thừa cân và béo phì trong nghiên cứu của tác giả Vandana Menon có sự khác biệt so với đối tượng nghiên cứu của chúng tôi [61].

4.3.2. Liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với huyết áp ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn

Tăng huyết áp là biến chứng tim mạch thường gặp nhất trong bệnh lý thận mạn. Tăng huyết áp được xác định là yếu tố góp phần làm tăng tốc độ tiến triển của bệnh lý thận mạn cũng như làm tăng nguy cơ các biến cố tim mạch khác.

4.3.2.1. Liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với huyết áp ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.22) cho thấy nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn có tăng huyết áp cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn không tăng huyết áp ($p_{\log \text{TGF-beta1}} < 0,001$)

Ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn trung bình chỉ số huyết áp tâm thu và huyết áp trung bình ở nhóm tam phân vị nồng độ TGF-beta1 cao nhất cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm tam phân vị nồng độ TGF-beta1 thấp nhất ($p < 0,001$) (bảng 3.23).

Xét hệ số tương quan (bảng 3.25) cũng nhận thấy có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với các chỉ số huyết áp tâm thu và huyết áp trung bình ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn. Không nhận thấy có mối tương quan giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với chỉ số huyết áp tâm trương ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn ($r = 0,18$).

Nghiên cứu của Phyllis August và cộng sự trên bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát cho thấy nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở bệnh nhân tăng huyết áp cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm người có huyết áp bình thường [22]. Nghiên cứu của tác giả Manikkam Suthanthiran và cộng sự trên bệnh nhân người Mỹ bị bệnh thận do tăng huyết áp cũng cho thấy nồng độ

TGF-beta1 huyết thanh ở bệnh nhân tăng huyết áp cao hơn ở người không có tăng huyết áp [86].

Giải thích cho mối liên quan giữa tăng huyết áp với tăng nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Theo Serkan Yener và cộng sự thì tình trạng tăng huyết áp gây ra tình trạng viêm mạn tính mức độ thấp và tình trạng viêm mạn tính gây ra tăng tổng hợp và giải phóng TGF-beta1 [98].

4.3.2.2. Liên quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với huyết áp ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn có tăng huyết áp cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn không có tăng huyết áp. Nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn có tăng huyết áp là 2,90 (1,28; 6,48) mg/L, ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn không tăng huyết áp là 0,90 (0,62; 2,56) mg/L ($P_{\log\text{hs-CRP}} < 0,001$) (bảng 3.22).

Trong nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn trung bình chỉ số huyết áp tâm thu, huyết áp trung bình và tỷ lệ bệnh nhân có tăng huyết áp ở nhóm tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh cao nhất lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh thấp nhất ($p < 0,001$) (bảng 3.24).

Phân tích hệ số tương quan ở bảng 3.25 cho thấy ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có mối tương quan thuận giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với chỉ số huyết áp tâm thu ($r = 0,44$; $p < 0,001$), với chỉ số huyết áp tâm trương ($r = 0,28$; $p < 0,001$) và với chỉ số huyết áp trung bình ($r = 0,42$; $p < 0,001$).

Nguyên nhân gây khác biệt nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân tăng huyết áp so với nhóm bệnh nhân không tăng huyết áp được giải thích là do tình trạng tăng huyết áp thúc đẩy quá trình viêm của thành mạch

bằng các kích thích cơ học đến từ dòng máu, ngoài ra tăng huyết áp cũng thúc đẩy sự hình thành các gốc oxy hoá mà các gốc oxy hoá này đã được chứng minh có liên quan đến sự gia tăng nồng độ hs-CRP [32].

Nghiên cứu của tác giả Santina Cotton cũng cho thấy nồng độ hs-CRP ở bệnh nhân tăng huyết áp cao hơn so với nhóm người bình thường [30]. Nghiên cứu của tác giả Shafi Dar M và cộng sự trên 104 bệnh nhân tăng huyết áp và 63 người không tăng huyết áp làm nhóm chứng cũng cho thấy nồng độ hs-CRP ở nhóm bệnh nhân tăng huyết áp trung bình là 3,2 mg/L cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm người không có tăng huyết áp là 1,36 mg/L [32].

4.3.3. Liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với tình trạng thiếu máu và một số chỉ số huyết học ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn

Thiếu máu là hậu quả thường gặp của bệnh thận mạn. Hậu quả đầu tiên của thiếu máu là giảm lượng oxy cung cấp cho các tổ chức của cơ thể, bao gồm cả thận. Tuy nhiên thiếu máu cũng dẫn đến gia tăng tình trạng oxy hoá vì hồng cầu là thành phần chính chống oxy hoá của máu. Hiệu quả chống oxy hoá của hồng cầu thông qua các men như superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase và qua các protein của tế bào có thể kết hợp với các gốc oxy hoá như các protein trọng lượng phân tử thấp của màng hồng cầu, vitamin E, vitamin C hoặc coenzyme Q [73].

Liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với tình trạng thiếu máu ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.26 cho thấy nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có thiếu máu cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn không thiếu máu ($35,86 \pm 10,43$ ng/ml so với $28,45 \pm 11,95$ ng/ml, $p < 0,001$).

Khảo sát giá trị trung bình các chỉ số huyết học theo tam phân vị nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn, kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.27) cho thấy nhóm tam phân vị nồng độ TGF-beta1 huyết thanh cao nhất có trung bình số lượng hồng cầu, hematocrit và nồng độ hemoglobin thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm tam phân vị nồng độ TGF-beta1 thấp nhất ($p < 0,001$).

Phân tích hệ số tương quan giữa nồng độ TGF-beta1 với các chỉ số huyết học (bảng 3.29) cho thấy có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với số lượng hồng cầu ($r = -0,39$; $p < 0,001$), với hematocrit ($r = -0,37$; $p < 0,001$) và với nồng độ hemoglobin máu ($r = -0,39$; $p < 0,001$) ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn.

Giải thích mối liên quan này giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với tình trạng thiếu máu và các chỉ số huyết học ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn. Theo tác giả Jerome Rosert và cộng sự là do tình trạng thiếu oxy tổ chức do thiếu máu. Tình trạng thiếu oxy tổ chức kích thích các tế bào ống thận và nguyên bào xơ của kẽ thận tăng cường tổng hợp và tiết ra TGF-beta1 gây ra tăng nồng độ TGF-beta1 huyết thanh [46].

Liên quan giữa nồng độ hs-CRP với tình trạng thiếu máu ở bệnh nhân bệnh thận mạn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.26) cho thấy nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn có thiếu máu là 2,96 (1,50; 6,03) mg/L cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn không có thiếu máu là 0,81 (0,59; 1,44) mg/L, với $P_{\log\text{hs-CRP}} < 0,05$).

Khảo sát giá trị trung bình các chỉ số huyết học theo tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn, kết quả (bảng 3.28) cho thấy nhóm tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh cao nhất có trung bình số lượng hồng cầu, hematocrit và nồng độ hemoglobin thấp hơn có

ý nghĩa thống kê so với nhóm tam phân vị nồng độ hs-CRP thấp nhất ($p < 0,001$).

Phân tích hệ số tương quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với các chỉ số huyết học (bảng 3.29) cho thấy ở nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn nồng độ hs-CRP huyết thanh tương quan nghịch với cả ba chỉ số huyết học là số lượng hồng cầu ($r = - 0,45$; $p < 0,001$), hematocrit ($r = - 0,50$; $p < 0,001$) và nồng độ hemoglobin ($r = - 0,49$; $p < 0,001$).

Nghiên cứu của tác giả Michel Chonchol trên 7389 người cho thấy tăng nồng độ hs-CRP huyết thanh có mối liên quan độc lập với tình trạng giảm nồng độ hemoglobin ở nhóm bệnh nhân có mức lọc cầu thận giảm [28]. Giải thích cho mối liên quan giữa tăng nồng độ hs-CRP huyết thanh với tình trạng thiếu máu ở bệnh nhân bệnh thận mạn là do tình trạng viêm mạn ở bệnh nhân bệnh thận mạn có liên quan đến tình trạng giảm nhạy cảm với erythropoietin và dẫn đến thiếu máu [39]. Ngược lại thiếu máu lại dẫn đến gia tăng tình trạng oxy hoá gây ra phản ứng viêm ở bệnh nhân bệnh thận mạn [73].

4.3.4. Liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với một số chỉ số chức năng thận ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn

Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng ba chỉ số thường dùng để đánh giá chức năng thận là nồng độ ure, creatinin huyết thanh và mức lọc cầu thận ước tính theo công thức CKD-EPI-2009, tuy nhiên mức lọc cầu thận là chỉ số quan trọng nhất để đánh giá chức năng thận.

Về mối liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với các chỉ số chức năng thận ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn, kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.30) cho thấy nồng độ trung bình ure, creatinin huyết thanh ở nhóm tam phân vị nồng độ TGF-beta1 huyết thanh cao nhất cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân tam phân vị nồng độ TGF-beta1 thấp nhất ($p < 0,001$), ngược lại mức lọc cầu thận ở nhóm tam phân vị nồng độ

TGF-beta1 huyết thanh cao nhất thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm tam phân vị nồng độ TGF-beta1 thấp nhất ($p < 0,001$).

Phân tích hệ số tương quan giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với các chỉ số chức năng thận, kết quả (bảng 3.32) cho thấy ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn có mối tương quan nghịch giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với mức lọc cầu thận ($r = - 0,59$; $p < 0,001$), và tương quan thuận với nồng độ ure huyết thanh ($r = 0,49$; $p < 0,001$) và nồng độ creatinin huyết thanh ($r = 0,42$; $p < 0,001$).

Nghiên cứu của một số tác giả nước ngoài cũng cho nhận xét tương tự. Nghiên cứu của tác giả Santina Cotton trên 626 bệnh nhân bệnh thận do tăng huyết áp cho thấy nồng độ TGF-beta1 huyết thanh tương quan nghịch với mức lọc cầu thận ($r = - 0,698$; $p < 0,001$) [30]. Nghiên cứu của tác giả Gyanendra Kumar Sonkar và cộng sự trên 30 bệnh nhân suy thận mạn cũng cho thấy nồng độ TGF-beta1 huyết thanh tương quan thuận với nồng độ creatinin huyết thanh [83].

Về mối liên quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với các chỉ số chức năng thận ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn, kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.31) cho thấy nồng độ trung bình ure, creatinin huyết thanh ở nhóm tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh cao nhất cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm nhóm tam phân vị nồng độ hs-CRP thấp nhất ($p < 0,001$), ngược lại mức lọc cầu thận ở nhóm tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh cao nhất thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm nhóm tam phân vị nồng độ hs-CRP thấp nhất ($p < 0,001$).

Phân tích hệ số tương quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với các chỉ số chức năng thận, kết quả cho thấy (bảng 3.32) ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn, có mối tương quan nghịch giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với mức lọc cầu thận ($r = - 0,60$; $p < 0,001$), và tương quan thuận với nồng độ ure huyết thanh ($r = 0,56$; $p < 0,001$) và nồng độ creatinin huyết thanh ($r =$

0,62; $p < 0,001$). Các nghiên cứu của các tác giả khác cũng cho thấy có mối liên quan nghịch giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với mức lọc cầu thận [72], [97].

4.3.5. Liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh với nồng độ albumin huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn

Về mối liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 với nồng độ albumin huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn. Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.33 cho thấy không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với nồng độ albumin huyết thanh ($r = 0,03$; $p > 0,05$).

Nghiên cứu của tác giả Phyllis August và cộng sự trên nhóm người Mỹ bị bệnh thận giai đoạn cuối cũng cho thấy nồng độ TGF-beta1 huyết thanh không liên quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ albumin huyết thanh [22].

Về mối liên quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với nồng độ albumin huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn. Nhiều nghiên cứu đã khẳng định hậu quả của tình trạng viêm mạn tính trong suy thận mạn liên quan đến tình trạng suy dinh dưỡng. Suy dinh dưỡng, viêm và xơ vữa động mạch chiếm tỷ lệ cao và thường phối hợp ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn. Sự kết hợp của chúng gọi tắt là hội chứng MIA (malnutrition, inflammation, atherosclerosis). Ba yếu tố nguy cơ này (suy dinh dưỡng, viêm và xơ vữa động mạch) tương tác với nhau và sự hiện diện đồng thời của chúng có tác động phối hợp lên sự gia tăng nguy cơ tử vong ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng, suy dinh dưỡng trong bệnh thận mạn là hậu quả của tình trạng viêm mạn. Albumin, giống như các dấu ấn dinh dưỡng khác như prealbumin và transferrin là các protein pha cấp âm tính. Sự tổng hợp các protein này giảm trong viêm, gây ra giảm nồng độ albumin huyết thanh, một sự thay đổi xảy ra độc lập với tình trạng dinh dưỡng. Nói chung, giảm albumin máu ít gặp trong suy dinh dưỡng protein năng lượng thuần túy mà đòi hỏi các yếu tố khác tham gia vào như tình trạng viêm. Nồng độ albumin ở

bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối tương quan nghịch với các dấu ấn viêm như hs-CRP, fibrinogen, IL-6 và TNF- α [39].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.33 phân tích về mối tương quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với nồng độ albumin huyết thanh cho thấy ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn có mối tương quan nghịch giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với nồng độ albumin huyết thanh ($r = - 0,29$; $p < 0,05$).

Nghiên cứu của Georgi Abraham ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn chưa lọc máu cũng cho thấy bệnh nhân có nồng độ hs-CRP càng cao thì nồng độ albumin huyết thanh càng thấp [19]. Ở trong nước, nghiên cứu của Đặng Ngọc Tuấn Anh và cộng sự trên bệnh nhân suy thận mạn lọc máu chu kỳ cũng cho thấy nồng độ hs-CRP huyết thanh tương quan nghịch với nồng độ albumin máu ở bệnh nhân suy thận mạn lọc máu chu kỳ [1].

4.3.6. Liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với nồng độ hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn

Bệnh thận mạn có đặc trưng bởi tình trạng viêm mạn tính mức độ thấp. Viêm xuất hiện sớm trong bệnh lý thận mạn và thúc đẩy quá trình hình thành xơ vữa động mạch và suy giảm chức năng thận ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn. Tình trạng viêm mạn tính ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn được xác định là một trong các nguyên nhân làm tăng tổng hợp và giải phóng ra các yếu tố sinh học gây xơ như TGF-beta1 [39]. Hơn nữa tình trạng gia tăng các gốc oxy hóa ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn liên quan với gia tăng các dấu ấn viêm và xơ ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn [30].

Theo Soo Bong Lee và cộng sự có mối liên quan chặt chẽ giữa tình trạng xơ và viêm ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn. Tình trạng viêm có vai trò quan trọng trong tiến triển của phần lớn bệnh thận mạn tính. Thận của bệnh nhân bị bệnh thận mạn có đặc trưng mô học là sự xâm nhập bạch cầu và xơ hóa. Các dấu ấn viêm như hs-CRP, IL-1, IL-6 và TNF- α gia tăng trong huyết

thanh của bệnh nhân bị bệnh thận mạn. Xơ hóa thận luôn luôn được khởi phát và liên quan chặt chẽ bởi tình trạng viêm kẽ thận mạn tính [51].

Sinh lý bệnh của quá trình viêm rất phức tạp và có sự tham gia của nhiều yếu tố, bao gồm sự tương tác của các cytokine. Viêm thận đặc trưng bởi xâm nhập vào cầu thận và kẽ thận của các tế bào viêm, bao gồm bạch cầu đa nhân trung tính, đại thực bào và lympho bào. Quá trình viêm ban đầu được gây ra bởi hiện tượng thực bào qua trung gian cytokine. Đầu tiên là bạch cầu đa nhân trung tính hấp thu các mảnh vụn tế bào và thực bào các tế bào chết. Bạch cầu đa nhân trung tính giải phóng ra các cytokine viêm và tiền xơ. Tiếp theo đại thực bào xâm nhập vào tổ chức tổn thương, thực bào và tiết ra các cytokine xơ. Đại thực bào là nguồn chính tiết ra transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) trong tổ chức xơ. Tế bào lympho T và B cũng được tuyển mộ vào nơi tổn thương và tiết ra các cytokine xơ. TGF-beta1 còn là một chất hóa ứng động mạnh đối với dòng đại thực bào và bạch cầu đơn nhân [51].

Trong xơ hóa thận, hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosteron cũng kích thích quá trình viêm, bao gồm sự biểu hiện của các cytokine, yếu tố phát triển và các gốc oxy hóa. Angiotensin II gây ra viêm thành mạch, suy giảm chức năng nội mô và tăng cường sự xâm nhập các tế bào viêm tới thận [74].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.34 phân tích nồng độ TGF-beta1 huyết thanh theo tam phân vị nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn cho thấy nồng độ TGF-beta1 ở nhóm tam phân vị nồng độ hs-CRP cao nhất cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm nhóm tam phân vị hs-CRP thấp nhất ($42,00 \pm 10,31$ ng/mL so với $25,35 \pm 8,39$ ng/mL, $p < 0,001$).

Biểu đồ 3.9 biểu thị mối tương quan giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn cho thấy có mối tương quan thuận giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với nồng độ hs-CRP huyết thanh ($r = 0,54$; $p < 0,001$).

Tác giả Santina Cottone và cộng sự khi nghiên cứu về nồng độ TGF-beta1 và các dấu ấn sinh học của viêm trên 626 bệnh nhân bệnh thận do tăng huyết áp cho thấy cả nồng độ TGF-beta1 huyết thanh và nồng độ hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân tăng huyết áp có mức lọc cầu thận < 60 ml/ph/1,73 m² đều gia tăng khi mức lọc cầu thận giảm, tuy nhiên tác giả này không phân tích mối liên quan giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với nồng độ hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn do tăng huyết áp [30].

Như vậy khi chức năng thận giảm sẽ làm tăng các chất chỉ điểm sinh học của viêm và chính tình trạng viêm góp phần làm gia tăng nồng độ TGF-beta1 huyết thanh, một yếu tố sinh học có vai trò quan trọng thúc đẩy xơ hóa thận và từ đó làm giảm mức lọc cầu thận ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh của 152 bệnh nhân bệnh thận mạn do viêm cầu thận mạn và 60 người bình thường làm đối chứng, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn do viêm cầu thận mạn

- Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm người bình thường ($p < 0,001$).

- Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn có mức lọc cầu thận < 60 ml/ph/1,73m² cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn có mức lọc cầu thận ≥ 60 ml/ph/1,73m² ($p < 0,001$).

- Nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh tăng dần theo giai đoạn bệnh thận mạn, ngay cả giai đoạn sớm của bệnh thận mạn cũng đã tăng ($p < 0,001$).

- Tỷ lệ bệnh nhân có tăng nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ($> 27,79$ ng/mL) và tỷ lệ bệnh nhân có tăng nồng độ hs-CRP huyết thanh ($> 1,19$ mg/L) ở nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn có mức lọc cầu thận < 60 ml/ph/1,73m² cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân bị bệnh thận mạn có mức lọc cầu thận ≥ 60 ml/ph/1,73m² ($p < 0,001$).

- Tỷ lệ bệnh nhân có tăng nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ($> 27,79$ ng/mL) và tỷ lệ bệnh nhân có tăng nồng độ hs-CRP huyết thanh ($> 1,19$ mg/L) có xu hướng tăng dần theo giai đoạn bệnh thận mạn ($p < 0,001$).

2. Các mối liên quan của nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn do viêm cầu thận mạn

2.1. Nồng độ TGF-beta1 huyết thanh

- Không liên quan với tuổi, giới, chỉ số BMI và nồng độ albumin huyết thanh.

- Tương quan thuận với chỉ số huyết áp tâm thu ($r = 0,50$; $p < 0,001$), huyết áp trung bình ($r = 0,39$; $p < 0,001$), nồng độ ure huyết thanh ($r = 0,49$; $p < 0,001$), creatinin huyết thanh ($r = 0,42$; $p < 0,001$).

- Tương quan nghịch với nồng độ hemoglobin máu ($r = - 0,39$; $p < 0,001$), mức lọc cầu thận ($r = - 0,59$; $p < 0,001$)

2.2. Nồng độ hs-CRP huyết thanh

- Không liên quan với tuổi, giới và chỉ số BMI.

- Tương quan thuận với chỉ số huyết áp tâm thu ($r = 0,44$; $p < 0,001$), với huyết áp tâm trương ($r = 0,28$; $p < 0,001$), nồng độ ure huyết thanh ($r = 0,56$; $p < 0,001$), nồng độ creatinin huyết thanh ($r = 0,62$; $p < 0,001$).

- Tương quan nghịch với nồng độ hemoglobin máu ($r = - 0,49$; $p < 0,001$), mức lọc cầu thận ($r = - 0,60$; $p < 0,001$), nồng độ albumin huyết thanh ($r = - 0,29$; $p < 0,05$).

2.3. Có mối tương quan thuận giữa nồng độ TGF-beta1 huyết thanh với nồng độ hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn do viêm cầu thận mạn ($r = 0,54$; $p < 0,001$).

KIẾN NGHỊ

TGF-beta1 và hs-CRP là những yếu tố nguy cơ đối với sự tiến triển của bệnh thận mạn. Qua kết quả nghiên cứu cho thấy tăng nồng độ TGF-beta1 và hs-CRP là biểu hiện thường gặp của bệnh thận mạn ngay cả giai đoạn sớm của bệnh. Vì vậy trong thực hành lâm sàng theo dõi và điều trị bệnh thận mạn cần thiết phải định lượng TGF-beta1 và hs-CRP một cách thường quy để tiên lượng sự tiến triển của bệnh thận mạn.

Cần có những nghiên cứu đánh giá hiệu quả việc ức chế TGF-beta1 và viêm trong điều trị bệnh lý thận mạn.

DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ

1. Nguyễn Văn Tuấn, Võ Tam, Hoàng Bùi Bảo (2014), “Khảo sát nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở người bình thường”. *Tạp chí Y Dược học, Trường Đại học Y Dược Huế*. 22-23, tr. 90 – 93.
2. Nguyễn Văn Tuấn, Võ Tam, Hoàng Bùi Bảo (2013), “Khảo sát nồng độ TGF-beta1 huyết thanh ở bệnh nhân suy thận mạn điều trị bảo tồn”. *Tạp chí Y Dược học, Trường Đại học Y Dược Huế*. 15, tr. 36 – 39.
3. Nguyễn Văn Tuấn, Võ Tam, Hoàng Bùi Bảo (2015), “ Khảo sát các mối liên quan của nồng độ hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn”. *Tạp chí Y học thực hành*. 952, tr. 50-52.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Đặng Ngọc Tuấn Anh (2011), "Tìm hiểu nồng độ protein phản ứng C độ nhạy cao trên bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối lọc máu chu kỳ", *Tạp chí Y học thực hành*. 769, tr. 527 - 531.
2. Hoàng Bùi Bảo (2005), "Nghiên cứu rối loạn cân bằng Canxi – Phospho ở bệnh nhân suy thận mạn", *Luận án Tiến sỹ Y học, Đại học Huế*.
3. Đinh Thị Kim Dung (2003), "Nghiên cứu rối loạn lipoprotein huyết thanh ở bệnh nhân suy thận mạn", *Luận án Tiến sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội*.
4. Trương Việt Dũng (2014), *Thực hành lâm sàng tốt và đạo đức trong nghiên cứu y sinh học có đối tượng là con người*, Phương pháp nghiên cứu khoa học, Nhà xuất bản Y học, tr. 86-103.
5. Hội Tiết niệu Thận học Việt Nam (2013), *Chẩn đoán và đánh giá thiếu máu trong bệnh thận mạn*, Hướng dẫn điều trị thiếu máu trong bệnh thận mạn, tr. 10-11.
6. Trương Phi Hùng và Đặng Vạn Phước (2007), "Nghiên cứu nồng độ C-reactive protein máu ở người bình thường", *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 11(1), tr. 76 - 89.
7. Hà Hoàng Kiệm (2010), *Hội chứng viêm cầu thận mạn*, Thận học lâm sàng, Nhà xuất bản Y học, tr. 343-355.
8. Hà Hoàng Kiệm (2010), *Suy thận mạn*, Thận học lâm sàng, Nhà xuất bản Y học, tr. 730-779.
9. Phân hội tăng huyết áp Việt Nam (2013), "Khuyến cáo tăng huyết áp của Phân hội tăng huyết áp".

10. Võ Tam (2004), "Nghiên cứu tình hình và đặc điểm suy thận mạn ở một số vùng thuộc tỉnh Thừa Thiên Huế", *Luận án Tiến sỹ Y học, Đại học Huế*.
11. Võ Tam (2012), *Các liệu pháp điều trị suy thận mạn*, Suy thận mạn: Bệnh học, chẩn đoán và điều trị, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr. 114-117.
12. Võ Tam (2012), *Chẩn đoán suy thận mạn*, Suy thận mạn: Bệnh học, chẩn đoán và điều trị, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr. 85-103.
13. Lê Thị Thu Trang (2012), "Nghiên cứu sự biến đổi hs-CRP, IL-6 ở bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát trước và sau điều trị bằng Irbesartan", *Luận án tiến sỹ Y học, Học Viện Quân Y*.
14. Trường Đại học Y Hà Nội (2000), *Viêm cầu thận mạn*, Bệnh học nội khoa, Tập. 1, Nhà xuất bản Y học, tr. 104-107.
15. Trường Đại học Y Hà Nội (2007), *Giải phẫu sinh lý thận*, Sinh lý học, Tập. 2, Nhà xuất bản Y học, tr. 3-19.
16. Trường Đại học Y Hà Nội (2012), *Xét nghiệm và thăm dò cận lâm sàng để chẩn đoán bệnh thận*, Nội khoa cơ sở, Tập. 2, Nhà xuất bản Y học, tr. 355-369.
17. Đỗ Gia Tuyển (2012), *Bệnh thận mạn và suy thận mạn tính*, Bệnh học nội khoa, Tập. 1, Trường Đại học Y Hà Nội, Nhà xuất bản Y học, tr. 388-409.

TIẾNG ANH

18. A service of the U.S. National Institutes of Health (2014), *A Study of Fresolimumab in patients with steroid-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)*, Sanofi.
19. Abraham Georgi, Sundaram Varun, Sundaram Vivek et al (2009), "C-reactive protein, a valuable predictive marker in chronic kidney disease", *Saudi J Kidney Dis Transpl* 20(5), pp. 811-815.

20. Anuurad Erdembileg, Shiwaku Kuninori, Nogi Akido et al (2003), "The New BMI criteria for Asians by the regional office for the Western Pacific Region of WHO are suitable for screening of overweight to prevent metabolic syndrome in elder Japanese Workers", *J Occup Health*. 45, pp. 335-343.
21. Arici Mustafa, Walls John (2001), "End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link?", *Kidney Int*. 59, pp. 407 - 414.
22. August Phyllis, Suthanthiran Manikkam (2003), "Transforming growth factor beta and progression of renal disease", *Kidney International supplements*. 64(87), pp. 99 - 104.
23. Balasubramanian S. (2013), "Progression of chronic kidney disease: Mechanisms and interventions in reatardation", *Apollo Medicine IO*.
24. Beckman Coulter, Inc (2010), Procedure: CRP Latex, Editor^Editors, pp. 1-17.
25. Böttinger P. Erwin, Bitzer Markus (2002), "TGF-beta Signaling in Renal Disease", *J Am Soc Nephrol*. 13, pp. 2600 - 2610.
26. Carrero Juan Jesús, Stenvinkel Peter (2013), *Inflammation in Chronic Kidney Disease*, Nutritional Management of Renal Disease, Elsevier Inc, pp. 79-81.
27. Cho E Monique, Kopp B Jeffrey (2010), "Pirfenidone: an anti-fibrotic and cytoprotective agent as therapy for progressive kidney disease", *Expert Opin Investig Drugs*. 19(2), pp. 275-283.
28. Chonchol Michel, Lippi Giuseppe, Montagnana Martina et al (2008), "Association of inflammation with anaemia in patients with chronic kidney disease not requiring chronic dialysis", *Nephrol Dial Transplant*. 23, pp. 2879-2883.

29. Coresh Josef, Selvin Elizabeth, Stevens A. Lesley et al (2007), "Prevalance of Chronic kidney disease in the United States", *JAMA*. 298, pp. 20-38.
30. Cottone Santina, Mulè Giuseppe, Guarneri Marco et al (2009), "Endothelin-1 and F2-isoprostane relate to and predict renal dysfunction in hypertensive patients", *Nephrol Dial Transplant*. 24, pp. 497 - 503.
31. Dahly J. Annette, Hoagland M. Kimberly, Flasch K. Averia et al (2002), "Antihypertensive effects of chronic anti-TGF-beta antibody therapy in Dahl S rats", *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 283(3), pp. 57-67.
32. Dar M Shafi, Pandith A A, Sameer A S et al (2010), "hs-CRP: a potential marker for hypertension in Kashmiri population", *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 25(2), pp. 208-212.
33. Dennler Sylviane, Goumans Marie-José, Dijke ten Peter et al (2002), "Transforming growth factor beta signal transduction", *Journal of Leukocyte Biology*. 71, pp. 731 - 739.
34. Diez-Sampedro Ana, Lenz Oliver, Fornoni Alessia et al (2011), "podocytopathy in diabetes: a metabolic and endocrine disorder", *Am J Dis*. 58, pp. 637 - 646.
35. DRG International, Inc (2010), DRG® TGF-beta1 ELISA (EIA-1864), USA.
36. Eddy A. Allison (2000), "Molecular basis of renal fibrosis", *Pediatr Nephrol*. 15, pp. 290 - 301.
37. Fan Jun-Ming, Ng Yee-Yung, Hill A Prudence et al (1999), "Transforming growth factor-beta regulates tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation in vitro", *Kidney Int*. 56, pp. 1455 - 1467.
38. Ferenbach D, Kluth D, Hughes J et al (2007), "Inflammatory cells in renal injury and repair", *Semin Nephrol*. 27, pp. 250-259.

39. Filiopoulos Vasilis, Vlassopoulous Dimosthenis (2009), "Inflammatory Syndrome in chronic kidney disease: Pathogenesis and influence on outcomes", *Inflammation & Allergy - Drug Targets*. 8, pp. 369 - 382.
40. Fogo B. Agnes (2007), "Mechanisms of progression of chronic kidney disease", *Pediatr Nephrol* 22, pp. 2011-2022.
41. Fried Linda, Solomon Cam, Shlipak Michael et al (2004), "Inflammatory and prothrombotic markers and the progression of renal disease in elderly individuals", *J Am Soc Nephrol* 15, pp. 3184 - 3191.
42. Fukuda Noboru, Tahira Yoshiko, Matsuda Hiroyuki et al (2009), "Transforming growth factor-beta as a treatment target in renal disease", *J Nephron*. 22, pp. 708-715.
43. Gruden Gabrella, Perin C. Paolo, Camussi Giovanni et al (2005), "Insight on the pathogenesis of diabetic nephropathy from the study of podocyte and mesangial cell biology", *Curr Diabetes Rev*. 1, pp. 27 - 40.
44. Janssens Katrien, Dijke ten Peter, Janssens Sophie et al (2005), "Transforming Growth factor-beta1 to the bone", *Endocrine Reviews*. 26(6), pp. 743 - 774.
45. Jayanta Gupta, Mitra Nandita, Kanetsky A. Peter et al (2012), "Association between Albuminuria, Kidney Function, and Inflammatory Biomarker profile in CKD in CRIC", *Clin J Am Soc Nephrol*. 7, pp. 1938-1946.
46. Jerome Rossert, Fouqueray Bruno, Boffa Jean Jacques et al (2003), "Anemia Management and the delay of chronic renal failure progression", *J Am Soc Nephrol*. 14, pp. 173-177.
47. KDIGO (2012), "Clinical Practice Guideline for Anemia in chronic kidney diseases", *Kidney Int*. 2(4), pp. 283-285.

48. KDIGO (2013), "KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease", *Kidney International supplements*. 3(1), pp. 5-14.
49. Kriz Wilhelm, Kaissling Brigitte, Hir Michel Le et al (2011), "Epithelial-mesenchymal transition (EMT) in kidney fibrosis: fact or fantasy?", *J Clin Invest*. 121, pp. 468 - 474.
50. Lee Hyun Soon (2012), "Mechanism and consequences of TGF-beta overexpression by podocytes in progressive podocyte disease", *Cell Tissue Res*. 347(1), pp. 129-140.
51. Lee Soo Bong, Kalluri Raghu (2010), "Mechanistic connection between inflammation and fibrosis", *Kidney Int*. 78, pp. 22-26.
52. Lee Soo Bong, Kanasaki Keizo, Kalluri Raghu et al (2009), "Circulating TGF-beta1 as a reliable biomarker for chronic kidney disease progression in the African-American population", *Kidney International*. 76, pp. 10 - 12.
53. Levey S. Andrew, Stevens A. Lesley, Schmid H. Christopher et al (2009), "A new equation to estimate glomerular filtration rate", *Ann Intern Med*. 150(9), pp. 604-612.
54. Li Jinhua, Qu Xinli, Bertram F. John et al (2009), "Endothelial-myofibroblasts transition contributes to the early development of diabetic renal interstitial fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice", *Am J Pathol*. 175, pp. 1380 - 1388.
55. Li Yingjian, Kang Young Sun, Dai Chunsun et al (2008), "Epithelial-to-mesenchymal transition is a potential pathway leading to podocyte dysfunction and proteinuria", *Am J Pathol*. 172, pp. 299 - 308.
56. Liu Youhua (2004), "Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanisms, and therapeutic intervention", *J Am Soc Nephrol*. 15, pp. 1 - 12.

57. Loeffler Ivonne, Liebisch Marita, Wolf Gunter et al (2012), "Collagen VIII influences epithelial phenotypic changes in experimental diabetic nephropathy", *Am J Physiol Renal Physiol*. 303, pp. 733 - 745.
58. Loeffler Ivonne, Wolf Gunter (2013), "Transforming growth factor- β and the progression of renal disease", *Nephrol Dial Transplant* pp. 1 - 9.
59. Lospez-Hernández J. Francisco, López-Novoa M. Jose et al (2012), "Role of TGF-beta in chronic kidney disease: an integration of tubular, glomerular and vascular effects", *Cell Tissue Res*. 347, pp. 141 - 154.
60. Meng Hongxue, Zhang Lei, E Xiaoqiang et al (2013), "Application of Oxford classification, and overexpression of transforming growth factor-beta1 and immunoglobins in immunoglobulin A nephropathy: correlation with World Health Organization classification of immunoglobulin A nephropathy in a chinese patient cohort", *Transl Res*. 13, pp. 8-18.
61. Menon Vandana, Wang Xuelei, Greene Tom et al (2003), "Relation between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease", *American Journal of Kidney Diseases*. 42, pp. 44-52.
62. Meran Soma, Steadman Robert (2011), "Fibroblasts and myofibroblasts in renal fibrosis", *Int J Exp Pathol*. 92, pp. 158 - 167.
63. Miyazaki Takashi, Ise Michihito, Hirata Michinori et al (1997), "Indoxyl sulfate stimulates renal synthesis of transforming growth factor-beta1 and progression of renal failure", *Kidney International*. 52, pp. 211-214.
64. Niwa Toshimitsu (2011), "Role of Indoxyl sulfate in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease: Experimental and Clinical effects of Oral Sorbent AST-120", *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 15, pp. 120-124.

65. Niwa Toshimitsu (2013), *Reducing Tryptophan Metabolites to reduce progression in chronic kidney failure*, Nutritional Management of renal disease, Elsevier, pp. 233-239.
66. Pepys B. Mark, Hirschfield M. Gideon (2003), "C-reactive protein: a critical update", *J Clin Invest.* 111, pp. 1805 - 1812.
67. Pohlers Dirk, Brenmoehl Julia, Lö ffler Ivonne et al (2009), "TGF-beta and fibrosis in different organs - molecular pathway imprints", *Biochim Biophys Acta.* 1792, pp. 746 - 756.
68. Ramamoorthy Renuka Devi, Nallasamy Vijaykumar, Reddy Raghavendra et al (2012), "A review of C-reactive protein: A diagnostic indicator in periodontal medicine", *J Pharm Bioallied Sci.* 4, pp. 422 - 426.
69. Rawson S. Eric, Freedson S. Patty, Osganian K. Stavroula et al (2003), "Body mass index, but not physical activity, is associated with C-reactive protein", *Med Sci Sports Exerc.* 35, pp. 1160-1166.
70. Rifai Nader, Ridker M. Paul (2003), "Population Distributions of C-reactive protein in apparently healthy men and women in the United States: Implication for Clinical Interpretation", *Clinical Chemistry.* 49, pp. 666-669.
71. Roberts B. Anita (1998), "Molecular and Cell Biology of TGF-Beta", *Miner Electrolyte Metab.* 24, pp. 111 - 119.
72. Romão João Egidio, Haiashi Adlei Rogério, Elias Rosilene Mota et al (2006), "Positive acute-phase inflammatory markers in different stages of chronic kidney disease", *Am J Nephrol.* 26, pp. 59-66.
73. Rossert Jerome, Froissart Marc (2006), "Role of Anemia in progression of chronic kidney disease", *Semin Nephrol.* 26, pp. 283-289.

74. Ruiz-Ortega M, Rupérez M, Esteban V et al (2006), "Angiotensin II: a key factor in the inflammatory and fibrotic response in kidney disease", *Nephrol Dial Transplant*. 21, pp. 16-20.
75. Schiffer Mario, Bitzer Markus, Roberts S. D. Ian et al (2001), "Apoptosis in podocytes induced by TGF-beta and Smad7", *J Clin Invest*. 108, pp. 807 - 816.
76. Segerer S, Kretzler M, Strutz F et al (2007), "Mechanism of tissue injury and repair in renal disease", *Diseases of the Kidney and Urinary Tract*, pp. 20-25.
77. Sharma Kumar, Eltayeb O. Babiker, McGowan A. Tracy et al (2000), "Captopril-induced reduction of serum levels of transforming growth factor-beta1 correlates long-term renoprotection in insulin-dependent diabetic patients", *Am J Kidney Dis*. 35(3), pp. 55-72.
78. Sharma Kumar, McGowan A. Tracy (2000), "TGF-beta in diabetic kidney disease: role of novel signaling pathways", *Cytokine Growth Factor Rev*. 11, pp. 115 - 123.
79. Shi Minlong, Zhu Jianghai, Chen Xing et al (2011), "Latent TGF-beta structure and activation", *Nature*. 474, pp. 343-349.
80. Shlipak G. Michael, Fried F. Linda, Crump Casey et al (2003), "Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in Elderly person with renal insufficiency", *Circulation*. 107, pp. 87-92.
81. Sing K. Ajay, Farag MK Youssef, Mittal V Bharati et al (2013), "Epidemiology and risk factor of chronic kidney disease in india - resuals from the SEEK study", *BMC Nephrology*. 14(114), pp. 1469-1471.
82. Smith C. Sidney, Anderson L. Jeffrey, Cannon III O. Richard et al (2004), "CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health

Practice: Report From the Clinical Practice Discussion Group", *Circulation*. 110, pp. 550 - 553.

83. Sonkar Gyanendra Kumar, Singh R.G Usha (2009), "Is serum transforming growth factor beta-1 superior to serum creatinine for assessing renal failure and renal transplant rejection", *JK Science*. 11(2), pp. 62-66.
84. Stuveling M. Rrik, Hillege L. Hans, Bakker J.L. Stephan et al (2003), "C-reactive protein is associated with renal function abnormalities in non-diabetic population", *Kidney Int*. 63, pp. 654 - 661.
85. Suliman E. Mohamed, Stenvinkel Peter (2008), "Contribution of inflammation to vascular disease in chronic kidney disease patients", *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 19(3), pp. 329 - 345.
86. Suthanthiran Manikkam, Gerber M Linda, Schwartz E Joseph (2009), "Circulating transforming growth factor-beta1 levels and the risk for kidney disease in African Americans", *Kidney Int*. 76, pp. 72-80.
87. Tedla F.M., Brar A., Browne R. et al (2011), "Hypertension in chronic kidney disease: Navigating the evidence", *International Journal of Hypertension*. 2011, pp. 1-9.
88. Tonelli Marcello, Moyé Lemuel, Sacks M. Frank et al (2003), "Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease", *J Am Soc Nephrol* 14, pp. 1605 - 1613.
89. Tonelli Marcello, Sacks Frank, Pfeffer Marc et al (2005), "Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease", *Kidney Int*. 68, pp. 237 - 245.
90. Trachman Howard, Fervanza C. Fernando, Gipson S. Debbie et al (2011), "A phase 1, single-dose study of fresolimumab, an anti-

TGFbeta antibody, in treatment-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis", *Kidney Int.* 79(11), pp. 1236-1243.

91. Tsai Yi-Chun, Hung Chi-Chih, Kuo Mei-Chuan et al (2012), "Association of hsCRP, White blood cell count and ferritin with renal outcome in chronic kidney disease patients", *PloS One.* 7(12), pp. 527-575.
92. Vaziri D. Nosratola (2013), *Altered lipid metabolism and serum lipids in Kidney Disease and Kidney Failure*, Nutritional Management of Renal Disease, Elsevier, pp. 31-46.
93. Vidt G. Donald (2006), "Inflammation in renal disease", *Am J Cardiol.* 97, pp. 20 - 27.
94. Wang Qing-Lan, Tao Yan-Yan, Yuan Ji-Li et al (2010), "Salvianolic acid B prevents epithelial-to-mesenchymal transition through the TGF-Beta1 signal transduction pathway in vivo and in vitro", *BMC Cell Biol.* 11(31), pp. 11-31.
95. Weiner E. Daniel, Tighiouart Hocine, Elsayed F Essam et al (2008), "Inflammation and cardiovascular events in individuals with and without chronic kidney disease", *Kidney Int.* 73(12), pp. 1406 - 1410.
96. Wolf Gunter, Ziyadeh N. Fuad (2007), "Cellular and molecular mechanisms of proteinuria in diabetic nephropathy", *Nephron Physiol.* 106, pp. 26 - 31.
97. Yeasmin Roksana, Bhuiyan Nizamul Hoque, Parveen Sultana et al (2006), "Comparison of hsCRP and serum creatinine as an early marker of renal impairment", *J medicin.* 7, pp. 10 - 14.
98. Yener Serkan, Comlekci Abdurrahman, Akinci Baris et al (2008), "Serum transforming growth factor-beta1 levels in normoalbuminuric and normotensive patients with type 2 diabetes. Effect of metformin and rosiglitazone", *Hormones.* 7(1), pp. 70-76.

99. Zamboli Pasquale, Nicola De Luca, Conte Giuseppe et al (2010), "Epidemiology of chronic kidney disease in Italy", *J Nephrol.* 23(S15), pp. 16 - 22.
100. Zeisberg M. Elisabeth, Potenta E. Scott, Sugimoto Hikaru et al (2008), "Fibroblasts in kidney fibrosis emerge via endothelial-to-mesenchymal transition", *J Am Soc Nephrol.* 19, pp. 2282 - 2287.
101. Zeisberg Michael, Neilson G. Eric (2010), "Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis", *J Am Soc Nephrol.* 21, pp. 1819 - 1834.
102. Zhang Luxia, Wang Fang, Wang Li et al (2012), "Prevalance of chronic kidney disease in china: a cross-sectional survey", *The Lancet.* 379 (9818), pp. 815-822.
103. Zoccali Carmine, Kramer Anneke, Jager J. Kitty (2010), "Epidemiology of CKD in Europe: An uncertain scenario", *Nephrol Dial Transplant.* 25, pp. 1731 - 1733.

TIẾNG PHÁP

104. Hulot J.-S (2005), *Diagnostic de néphropathie glomérulaire*, Néphrologie, Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie, pp. 124-127.

PHỤ LỤC 1

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

1. Bệnh viện:.....; Khoa:.....; Số lưu trữ:
2. Họ tên và bệnh nhân:.....
3. Địa chỉ:
4. Giới tính: (1) Nam (2) Nữ
5. Tuổi:.....

6. Chỉ số nhân trắc

- Chiều cao:.....m; - Cân nặng:.....kg; - Vòng bụng:cm
- BMI:..... : (1) Thiếu cân (2) Bình thường (3) Thừa cân (4) Béo phì

7. Khám lâm sàng

7.1. Tiền sử bệnh thận tiết niệu và bệnh liên quan

| Tiền sử bệnh | Thời gian mắc | | Tiền sử bệnh | Thời gian mắc | |
|-------------------|---------------|-------|---------------------|---------------|-------|
| | Năm | Tháng | | Năm | Tháng |
| (1) Không rõ | | | (5) Sỏi tiết niệu | | |
| (2) Viêm cầu thận | | | (6) THA | | |
| (3) VTBT | | | (7) ĐTĐ | | |
| (4) HCTH | | | (8) Bệnh khác:..... | | |

7.2. Triệu chứng cơ năng

| Triệu chứng cơ năng | Có (1) | Không (2) | Triệu chứng cơ năng | Có (1) | Không (2) |
|------------------------------------|--------|-----------|---------------------|--------|-----------|
| (1) Tiểu máu | | | (6) Vô niệu | | |
| (2) Tiểu đục | | | (7) Tiểu đêm nhiều | | |
| (3) Đau quặn thận | | | (8) Tiểu nhiều | | |
| (4) Số lượng nước tiểu bình thường | | | (9) Tiểu buốt | | |
| (5) Thiếu niệu | | | | | |

7.3. Triệu chứng thực thể

7.3.1. Huyết áp

- (1) Huyết áp tối đa:.....mmHg; (2) Huyết áp tối thiểu:.....mmHg
- (3) Huyết áp trung bình:mmHg

7.3.2. Phù: (1) Có (2) Không

7.3.3. Thiếu máu: (1) Có (2) Không

8. Kết quả xét nghiệm nước tiểu

9.1. Protein niệu

- Số lượng nước tiểu /24 giờ: ml

- Protein:.....g/L

- Protein niệu/24 giờ:.....g

9.2. Hồng cầu niệu:

10. Xét nghiệm công thức máu

10.1. RBC:..... T/L

10.3. Hematocrit:..... %

10.2. WBC:..... G/L

10.4. Hemoglobin:..... g/L

11. Xét nghiệm sinh hóa máu

11.1. Ure huyết thanh:..... mmol/L

11.2. Creatinin huyết thanh:..... μ mol/L

11.3. MLCT: ml/ph/1,73m².

11.4. Protid huyết thanh:..... g/L

11.5. Albumin huyết thanh:..... g/L

11.6. Cholesterol TP:..... mmol/L

11.7. Triglycerid:.....mol/L

11.8. HDL-chol:..... mmol/L

11.9. LDL-chol:..... mmol/L

11.10. TC/HDL:.....

11.11. LDL/HDL:.....

12. Xét nghiệm khác

12.1. Siêu âm thận – tiết niệu:.....

12.2. Kết quả xét nghiệm khác:

13. Chẩn đoán

13.1. Bệnh thận tiết niệu mạn:

13.2. Giai đoạn bệnh thận mạn:

(1) Giai đoạn I

(2) Giai đoạn II

(3) Giai đoạn III

(4) Giai đoạn IV

(5) Giai đoạn V

14. Xét nghiệm TGF-beta 1 và hs-CRP huyết thanh

14.1. Nồng độ TGF-beta1 huyết thanh:ng/mL.

14.2. Nồng độ hs-CRP huyết thanh:mg/L.

Ngày tháng năm 201

PHỤ LỤC 4:

MỘT SỐ HÌNH ẢNH THIẾT BỊ TRONG NGHIÊN CỨU



Hình 1. Tủ lạnh âm sâu bảo quản bệnh phẩm



Hình 2. Máy sinh hóa miễn dịch EVOLIS TWIN PLUS