Khảo sát một số yếu tố liên quan đến rối loạn chức năng thận ghép ở bệnh nhân nhận thận tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Survey on some factors related to kidney transplant dysfunction in kidney recipients at 108 Military Central Hospital

Hồ Trung Hiếu, Bùi Tiến Sỹ *Bệnh viện Trung ương Quân đội 108*

Tóm tắt

Mục tiêu: Bước đầu nghiên cứu những yếu tố liên quan đến rối loạn chức năng thận ghép ở bệnh nhân sau ghép thận tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. *Đối tượng và phương pháp:* Nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiến cứu 94 bệnh nhân ghép thận tại bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ 12/2016 đến 06/2022. Bệnh nhân được theo dõi sức khoẻ định kỳ mỗi tháng, thu thập các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng và tình trạng nhiễm trùng của bệnh nhân. Xử lý số liệu bằng phần mềm Statistical Package for the Social Sciences 26 (IBM SPSS Statistics 26). *Kết quả:* Yếu tố có liên quan đến rối loạn chức năng thận ghép là: phương pháp điều trị trước ghép (Odds Ratio: 1,144, 95% Confidence Interval: 0,257-5,099; p=0,004), tình trạng nhiễm trùng căn nguyên do virus (Odds Ratio: 3,778, 95% Confidence Interval: 0,691-20,604; p=0,001), tình trạng nhiễm trùng căn nguyên do vi khuẩn (Odds Ratio: 1,011; 95% Confidence Interval: 0,893-1,145, p=0,04). *Kết luận:* Các yếu tố về phương pháp điều trị trước ghép, tình trạng nhiễm virus, tình trạng nhiễm vi khuẩn là có liên quan đến rối loạn chức năng thận ghép. Xác định được các yếu tố liên quan đến rối loạn chức năng thận ghép có thể giúp bác sỹ có được phương pháp điều trị rối loạn chức năng thận.

Từ khoá: Ghép thận, rối loạn chức năng thận ghép.

Summary

Objective: Initial study on factors related to kidney transplant dysfunction in patients after kidney transplant at 108 Military Central Hospital. *Subject and method:* A descriptive, retrospective, and prospective study of 94 kidney transplant patients at 108 Military Central Hospital from December 2016 to June 2022. Patients are monitored periodically every month, collecting clinical and subclinical indicators and the patient's infection status. Data processing using IBM SPSS Statistics 26 software. *Result:* Factors associated with kidney transplant dysfunction were: Pre-transplant treatment (OR: 1.144; 95% CI: 0.257-5.099; p=0.004), viral infection (OR: 3.778, 95% CI: 0.691-20,604, p=0.001), bacterial infection (OR: 1.011, 95% CI: 0.893-1.145, p=0.04). *Conclusion:* Factors related to pre-transplant therapy, viral infection, and bacterial infection are related to transplant kidney dysfunction. Identifying the factors associated with kidney transplant dysfunction can help doctors find a treatment for kidney dysfunction.

Keywords: Kidney transplant, transplant kidney dysfunction.

1. Đặt vấn đề

Ngày nhận bài: 6/10/2022, ngày chấp nhận đăng: 30/10/2022

Người phản hồi: Hồ Trung Hiếu, Email: bshotrunghieu2019@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tuổi thọ của những người ghép thận đã được cải thiện rõ rệt trong suốt 20 năm qua [1], nhưng bên cạnh đó vẫn còn rất nhiều những trường hợp người ghép thận bị biến chứng sau ghép như là bị rối loạn chức năng thận ghép dẫn đến giảm chức năng hoặc mất thận ghép. Rối loạn chức năng thận ghép được định nghĩa là khi tốc độ lọc cầu thận (GFR) giảm đi và creatinine huyết thanh tăng lên đáng kể theo thời gian, xảy ra một số biến chứng rối loạn chuyển hoá như rối loạn lipit máu, rối loạn đường máu và rối loạn acid uric [2]. Một so sánh gần đây về kết quả ở châu Âu và Hoa Kỳ cho thấy: Tỷ lệ sống sót sau khi ghép 5 năm và 10 năm nói chung là 77% và 56% ở Châu Âu và 67% và 43% ở Hoa Kỳ [3]. Theo kết quả nghiên cứu của El-Zoghby ZM và cộng sự thì một nửa những người ghép thận sẽ chết vì biến chứng rối loạn chức năng thận ghép, trong khi nửa còn lại sẽ mất thận ghép vì nhiều nguyên nhân khác nhau [4]. Nhiều yếu tố phức tạp ảnh hưởng đến chức năng thận ghép cũng như kết quả về lâu dài của các ca ghép thận.

Mục tiêu nghiên cứu của chúng tôi là *bước đầu nghiên cứu các yếu tố liên quan đến rối loạn chức năng thận ghép của bệnh nhân sau ghép thận, và đánh giá các yếu tố liên quan để có phương pháp điều trị rối loạn chức năng thận ghép hiệu quả, giữ cho chức năng thận ổn định lâu dài cũng như giữ được kết quả tốt trong thời gian dài cho bệnh nhân ghép thận.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu là 94 bệnh nhân được ghép thận và trải qua liệu pháp điều trị sau khi ghép thận, có đầy đủ hồ sơ bệnh án theo dõi ngoại trú trong thời gian ít nhất là 3 tháng tại Khoa Nội thận và lọc máu, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 thời gian từ tháng 12/2016 đến tháng 06/2022, tiêu chuẩn loại trừ là những bệnh nhân có thời gian ghép thận dưới 3 tháng, bệnh nhân không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Bệnh nhân được khám sức khoẻ định kỳ mỗi tháng và được thực hiện thường quy cấy nước tiểu giữa dòng bằng thiết bị Vitek®MS MALDI-TOF analyzer (BioMérieux Inc., UK). Tình trạng nhiễm khuẩn đường tiết niệu do vi khuẩn được xác định khi kết quả cấy nước tiểu > 10^5CFU/mL. Bệnh nhân ghép thận được theo dõi tình trạng nhiễm virus 3 tháng 1 lần nếu sau ghép dưới 12 tháng và 6 tháng 1 lần nếu sau ghép trên 12 tháng. Để xác định tình trạng nhiễm virus, mẫu máu và mẫu nước tiểu được phân tích bằng Kỹ thuật Real-time PCR, đầu dò TaqMan probes (BioRad, USA). Nếu có ít nhất 1 trong 2 mẫu bệnh phẩm (mẫu máu hoặc nước tiểu) có định lượng virus > 250copies/mL, kết luận bệnh nhân có nhiễm virus. Chức năng thận được xác định dựa trên giá trị GFR ước tính (eGFR). Rối loạn chức năng thận ghép là khi bệnh nhân có eGFR giảm (≥10mL/phút/1,73m2) so với các lần thu thập và tính toán eGFR trước đó hoặc eGFR < 60mL/phút/1,73m2, rối loạn các chỉ số đường máu, lipit máu, và rối loạn Acid uric có tác động bất lợi lâu dài, cũng như mức độ suy giảm chức năng thận trong tình trạng ổn định hoặc trong trường hợp rối loạn chức năng tiến triển.

2.3. Thu thập và xử lý số liệu

Tuổi tác, giới tính, căn nguyên của suy thận, phương pháp điều trị trước ghép, thời gian lọc máu, thời gian theo dõi sau ghép, kháng sinh dự phòng, liệu pháp dẫn nhập, liệu pháp ức chế miễn dịch, các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng, kết quả cấy nước tiểu giữa dòng của bệnh nhân, kết quả xét nghiệm PCR của bệnh nhân và các yếu tố liên quan đến người hiến thận cũng được thu thập.

Số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 26. Kiểm định Chi-Square được dùng để xác định so sánh các kết quả theo thời gian. Mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) dựa trên chỉ số Creatinine huyết thanh được thu thập và tính toán theo Phương trình CKD-EPI Creatinine 2009 được dùng làm chỉ báo chức năng thận ghép và sự khác biệt của eGFR qua các mốc thu thập, tính toán đã được so sánh bằng cách sử dụng Phương pháp Kiểm định T-Test. Các giá trị được coi là có ý nghĩa thống kê khi p-value <0,05.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Tổng số bệnh nhân (n = 94)		p
Giới tính, nam giới (%)	70	(74,5%)	
Tuổi, trung bình ± SD	44,32	± 12,86	
Nhóm tuổi, 40-60 (%)	52	(55,3%)	
Căn nguyên của bệnh thận giai đoạn cuối (%)			
Viêm cầu thận	72	(76,6%)	
Tiểu đường	5	(5,3%)	
Tăng huyết áp	9	(9,6%)	
Khác	8	(8,5%)	
Loại liệu điều trị trước ghép thận (%)			
Điều trị nội khoa	9	(9,6%)	
Chạy thận nhân tạo	83	(88,3%)	
Lọc màng bụng	2	(2,1%)	
Thời gian của RRT (tháng), trung bình ± SD	45,76	± 5,18	
Thời gian theo dõi sau RTx (tháng), trung bình ± SD	33,19	± 33,52	
Người hiến, người hiến chết não (%)	4	(4,3%)	
Creatine huyết thanh			
Tháng đầu tiên	113,10	± 44,89	
Năm đầu tiên	106,70	± 76,89	
Mức lọc cầu thận (eGFR) ước tính (ml/phút/1,73m^2)			<0,05*
Tháng đầu tiên	68,51	± 22,47	
Năm đầu tiên	75,56	± 22,43	
Liệu pháp miễn dịch			
Tacrolimus (n, %)	93	(98,93%)	
Liều Tacrolimus (mg/ngày), trung bình ± SD	5,48	± 3,47	
Nồng độ đáy (C_0) Tacrolimus (ng/mL), trung bình ± SD	7,36	± 2,92	
MMF (n, %)	88	(93,61%)	
Liều MMF (mg/ngày), trung bình ± SD	1430,66	± 264,83	
Prednisolone (mg/ngày), trung bình ± SD	9,37	± 42,80	
Myfortics (n, %)	6	(6,38%)	
Cyclosporine (n, %)	1	(1,06%)	
Kết hợp Tacrolimus + MMF + Prednisolone	87	(92,51%)	
Liệu pháp dẫn nhập			
ATG (n, %)	8	(8,51%)	
Basiliximab (n, %)	86	(91,59%)	

*: Giá trị p của kiểm định T-test; ATG: Antithymocyte globulin; MMF: Mycophenolate mofetil; RTx: Ghép thận; RRT: Chạy thận nhân tạo.

Các đặc điểm lâm sàng và dữ liệu liên quan đến đối tượng nghiên cứu đã được minh họa trong *Bảng 1*. Trong số 94 bệnh nhân ghép thận được đưa vào nghiên cứu (tuổi trung bình 44,32 ± 12,8 tuổi, 74,5% nam giới), 52 bệnh nhân (55,3%) ở trong nhóm độ tuổi từ 40-60 tuổi. Nguyên nhân hàng đầu của bệnh thận giai đoạn cuối là viêm cầu thận (76,6%). Có 90,4% bệnh nhân đã sử dụng liệu pháp điều trị thay thế thận trước ghép. Thời gian theo dõi trung bình sau ghép thận là 33,19 tháng. Giá trị trung bình của mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) ở tháng đầu tiên sau ghép so với tháng 12 sau ghép thận (năm đầu tiên) cho thấy sự cải thiện đáng kể trong ghép thận (Paired Sample T-Test, p<0,05).

Biện pháp điều trị bằng kháng sinh ceftriaxon tiêm tĩnh mạch với liều 2g/ngày trong 7-10 ngày sau khi phẫu thuật ghép thận đã được sử dụng ở tất cả các bệnh nhân và liệu pháp ức chế miễn dịch bao gồm: thuốc ức chế calcineurin (Tacrolimus, cyclosporin), antimetabolite (Mycophenolate mofetil) và corticosteroid (Prednisolone), đã được dùng cho 87 bệnh nhân sau ghép thận (92,5%). Myfortics đã được thay thế bằng mycophenolate mofetil ở 6 bệnh nhân (6,38%); 1 bệnh nhân(1,06) đã sử dụng cyclosporin thay vì tacrolimus. Không có sự khác biệt đáng kể trong loại liệu pháp dẫn nhập, ATG hoặc basiliximab, và liều corticosteroid.

3.2. Một số yếu tố liên quan đến rối loạn chức năng thận ghép của bệnh nhân ghép thận

Bảng 2. Các yếu tố trước ghép liên quan đến rối loạn chức năng thận ghép

Các yếu tố trước ghép	Rối loạn chức năng		Chức năng bình thường		Tổng	p-value
	n	%	n	%		
Người hiến	85	90,4	9	9,6	94 (100%)	0,28
Người hiến chết não	3	3,2	1	1,1	4 (4,3%)	
Người hiến sống	82	87,2	8	8,5	90 (95,7%)	
Phương pháp điều trị trước ghép	85	90,4	9	9,6	94 (100%)	0,004*
Nội khoa	9	9,6	-	-	9 (9,6%)	
Lọc máu	74	78,7	9	9,6	83 (88,3%)	
Lọc màng bụng	2	2,1	-	-	2 (2,1%)	
Tương thích HLA-A						0,67
0 điểm	15	16	2	2,2	17 (18,2%)	
1 điểm	58	64,4	5	5,6	63 (70%)	
2 điểm	13	14,4	1	1,1	14 (15,6%)	
Tương thích HLA-B						0,20
0 điểm	13	13,8	-	-	13 (13,8%)	
1 điểm	58	64,4	8	8,9	66 (73,3%)	
2 điểm	15	16,7	-	-	15 (16,7%)	
Tương thích HLA-DBR						0,54
0 điểm	14	14,9	-	-	14 (14,9%)	
1 điểm	60	63,8	7	7,4	67 (71,2%)	
2 điểm	12	12,8	1	1,1	13 (13,9%)	

*: Giá trị p của kiểm định Chi-square test.

Các yếu tố trước ghép có liên quan đến rối loạn chức năng thận ghép của bệnh nhân ghép thận được thể hiện trong Bảng 2. Trong các yếu tố trước ghép như là người hiến thận, phương pháp điều trị trước ghép, và sự tương thích HLA giữa người cho và người nhận thì yếu tố phương pháp điều trị trước ghép (p=0,004) là yếu tố có liên quan đến rối loạn chức năng thận ghép của bệnh nhân sau ghép thận.

Bảng 3. Các yếu tố sau ghép liên quan đến rối loạn chức năng thận ghép

Các yếu tố sau ghép	Rối loạn chức năng		Chức năng bình thường		Tổng	p-value
	n	%	n	%		
Thuốc ƯCMD						
Prograf	85	90,4	9	9,6	94 (100%)	0,66
Neoral	2	2,1	-	-	2 (2,12%)	0,64
Certican	7	7,4	-	-	7 (7,44)	0,33
Corticoid	85	90,4	9	9,6	94 (100%)	0,21
Nhiễm Virus						
CMV	71	75,5	-	-	71 (75,5%)	0,000*
EBV	-	-	23	24,5	23 (24,5%)	0,12
HSV	-	-	2	2,1	2 (2,1%)	0,79
BK	63	67	-	-	63 (67%)	0,004*
JC	67	71,3	-	-	67 (71,3%)	0,001*
Nhiễm vi khuẩn						
Enterococus Fecalis	7	7,4	-	-	7 (7,4%)	0,02
Escherichia Coli	12	12,8	2	2,1	14 (14,9%)	0,04*
Klebsiella pneumoniae	3	3,2	-	-	3 (3,2%)	0,91
Vi khuẩn khác	15	16	1	1,1	16 (17,1%)	0,50
Rối loạn đường máu						
Nhiễm virus	74	82,2	16	17,8	90	0,355
Nhiễm vi khuẩn	33	86,8	5	13,2	38	0,009*
Rối loạn mỡ máu						
Nhiễm virus	39	43,3	51	56,7	90	0,792
Nhiễm vi khuẩn	17	44,7	21	55,3	38	0,857
Rối loạn acid uric						
Nhiễm virus	62	68,9	28	31,1	90	0,02*
Nhiễm vi khuẩn	24	63,2	14	36,8	38	0,399

*: Giá trị p của kiểm định Chi-square test.

Các yếu tố sau ghép có liên quan đến rối loạn chức năng thận ghép của bệnh nhân ghép thận được thể hiện trong Bảng 3 như là: Tình trạng nhiễm virus CMV (p=0,00), virus BK (p=0,004), virus JC (p=0,001), và nhiễm vi khuẩn *Escherichia coli* (p=0,04), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (Chi-Square Test, p<0,05).

4. Bàn luận

Những người ghép thận có nhiều yếu tố liên quan đến rối loạn chức năng thận ghép. Nên đã có nhiều nghiên cứu đánh giá về các yếu tố liên quan đến rối loạn chức năng thận ghép của bệnh nhân ghép thận [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, rối loạn chức năng thận ghép hầu như là phổ biến ở bệnh nhân ghép thận (91,5%). Các tác giả trước đây đã báo cáo việc giảm đáng kể mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) ở những người ghép thận [5], các kết quả của nghiên cứu này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu chúng tôi. Các yếu tố liên quan đến rối loạn chức năng thận ghép có thể kể đến như yếu tố phương pháp điều trị thay thế thận trước ghép như đã được báo cáo trong nghiên cứu của Molnar và cộng sự [6], kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của chúng tôi là phương pháp điều trị thay thế thận trước ghép là yếu tố liên quan đến rối loạn chức năng thận ghép (p=0,004). Chức năng thận ghép ổn định hay rối loạn phụ thuộc rất nhiều

vào phương pháp điều trị thay thế thận trước ghép của người bệnh, hầu hết những bệnh nhân lọc máu trước ghép có nguy cơ rất cao đối với rối loạn chức năng thận sau ghép, trong nghiên cứu này có đến 78,7% bệnh nhân rối loạn chức năng thận ghép có lọc máu trước ghép, đối với bệnh nhân lọc màng bụng và điều trị nội khoa trước ghép thì chiếm tỷ lệ rối loạn chức năng thận ghép thấp hơn, một phần là do số lượng bệnh nhân lọc màng bụng và điều trị nội khoa trước ghép ít hơn lọc máu hoặc các phương pháp điều trị thay thế thận này ít gây biến chứng rối loạn chức năng thận ghép sau ghép thận hơn. Nhiễm trùng đường tiết niệu căn nguyên do virus và vi khuẩn làm ảnh hưởng đến chức năng thận ghép cũng được báo cáo ở các nghiên cứu của Daniel Ness và cộng sự [7]. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi là nhiễm trùng đường tiết niệu căn nguyên do virus CMV (p<0,01), virus BK (p<0,01), virus JC (p<0,01), và căn nguyên nhiễm trùng đường tiết niệu do vi khuẩn *Escherichia coli* (p<0,01) đều có mức lọc cầu thận giảm ≥10ml/phút/1,73m^2 so với trước khi bị nhiễm trùng đường tiết niệu, giải thích cho điều này ta có thể thấy, khi bệnh nhân ghép thận bị nhiễm trùng đường tiết niệu dẫn đến hệ quả màng đáy cầu thận ghép bị tổn thương làm cho mức lọc cầu thận giảm, nhiễm trùng căn nguyên do virus có liên quan đến rối loạn acid Uric bởi vì hầu hết bệnh nhân ghép thận nhiễm virus đều bị rối loạn acid uric và nhiễm trùng căn nguyên do vi khuẩn có liên quan đến rối loạn đường máu là những yếu tố liên quan đến rối loạn chức năng thận ghép của bệnh nhân ghép thận. Hầu hết bệnh nhân ghép thận bị rối loạn chức năng thận cũng chịu một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ này [8]. Tuy nhiên, hiện nay, việc đánh giá các yếu tố liên quan đến rối loạn chức năng thận ghép vẫn chưa hoàn thiện và còn chưa cụ thể đối với từng trường hợp.

5. Kết luận

Các yếu tố liên quan đến tình trạng rối loạn chức năng thận ghép sau ghép thận là: Phương pháp điều trị trước ghép (p=0,004), nhiễm trùng căn nguyên do virus CMV (p=0,000), virus BK (p=0,004), virus JC (p=0,001) và vi khuẩn *Escherichia coli* (p=0,04). Mặc dù các yếu tố này hữu ích để đánh giá tất cả các yếu tố nguy cơ liên quan đến rối loạn chức năng thận ghép, nhưng không phải mọi yếu tố nguy cơ cuối cùng đều có thể điều trị được. Do đó, việc cá nhân hóa từng tình huống là điều cơ bản kết hợp với tầm soát theo dõi các nhiễm trùng của bệnh nhân ghép thận là việc làm cần được thực hiện thường xuyên và liên tục trong suốt quá trình điều trị sau ghép thận.

Tài liệu tham khảo

1. Lamb K, Lodhi S, and Meier-Kriesche HU (2011) *Long-term renal allograft survival in the United States: A critical reappraisal.* American journal of transplantation 11(3): 450-462.
2. Vanholder R et al (2005) *Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality*. Nephrology Dialysis Transplantation 20(6): 1048-1056.
3. Gondos A et al (2013) *Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes*. Transplantation 95(2): 267-274.
4. El-Zoghby Z et al (2009) *Identifying specific causes of kidney allograft loss.* American Journal of Transplantation 9(3): 527-535.
5. Lim JH et al (2013) *Risk factors for recurrent urinary tract infection in kidney transplant recipients*. in Transplantation proceedings, Elsevier.
6. Molnar MZ et al (2012) *Dialysis modality and outcomes in kidney transplant recipients*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 7(2): 332-341.
7. Ness D and Olsburgh J (2020) *Nhiễm trùng đường tiết niệu in kidney transplant*. World Journal of Urology 38(1): 81-88.
8. Uhlig K, Levey AS, and Sarnak MJ (2003) *Traditional cardiac risk factors in individuals with chronic kidney disease.* In Seminars in dialysis.