

Nghiên cứu mối liên quan giữa protein niệu và sự biến đổi chức năng thận ở bệnh nhân sau ghép thận

Study of the relationship between proteinuria and renal allograft function

Phạm Quốc Toàn*,
Trần Hồng Nghị**

**Bệnh viện Quân y 103*
***Bệnh viện Trung ương Quân đội 108*

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu mối liên quan giữa protein niệu và sự biến đổi chức năng thận ghép ở bệnh nhân sau ghép thận. *Đối tượng và phương pháp:* Hồi cứu, mô tả cắt ngang 111 bệnh nhân ghép thận được điều trị và theo dõi sau ghép tại Bệnh viện Quân y 103. *Kết quả:* Giá trị trung bình nồng độ creatinin nhóm ở bệnh nhân có protein niệu cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không có protein niệu tại các thời điểm nghiên cứu. Ngược lại, mức lọc cầu thận của nhóm bệnh nhân có protein niệu thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm không có protein niệu; ở nhóm bệnh nhân có protein niệu, nồng độ creatinin tăng dần và mức lọc cầu thận giảm dần có ý nghĩa thống kê sau 3 năm theo dõi, trong khi ở nhóm không có protein niệu sự khác biệt là không có ý nghĩa. *Kết luận:* Protein niệu là dấu hiệu chỉ điểm, có ý nghĩa tiên lượng về sự suy giảm mức lọc cầu thận sau 3 năm theo dõi.

Từ khóa: Protein niệu, chức năng thận, ghép thận.

Summary

Objective: Researching on the relationship between proteinuria and renal allograft function. *Subject and method:* Retrospective, multi cross-sectional descriptive study was carried out on 111 kidney transplantation patients at 103 Military Hospital. *Result:* The mean of creatinine levels in patients with proteinuria were significantly higher than those without proteinuria at each time of study ($p < 0.05$). In contrast, the mean of GFR in patients with proteinuria was significantly lower than that of the non-proteinuric group; in the group of patients with proteinuria, creatinine levels had been on the increase and GFR had been on the decrease for 3 years ($p < 0.05$). *Conclusion:* Proteinuria is a risk factor of dysfunction of renal allograft.

Keywords: Proteinuria, kidney function, kidney transplantation.

Ngày nhận bài: 08/01/2018, ngày chấp nhận đăng: 09/03/2018

Người phản hồi: Phạm Quốc Toàn, Email: toannephro@gmail.com - Bệnh viện Quân y 103

1. Đặt vấn đề

Ghép thận là biện pháp điều trị thay thế thận tối ưu cho bệnh nhân bị suy thận mạn tính giai đoạn cuối. Sau ghép thận thành công, chức năng thận hồi phục hoàn toàn. Tuy vậy, bệnh nhân vẫn còn tồn tại những nguy cơ gây tổn thương và mất chức năng thận: Thải ghép cấp và mạn tính, tái phát hoặc mắc mới bệnh thận trên thận ghép, nhiễm khuẩn bao gồm virus và vi khuẩn, ngộ độc thuốc ức chế miễn dịch,... Protein niệu xuất hiện ở bệnh nhân ghép thận là chỉ dấu của tổn thương thận do nhiều nguyên nhân khác nhau, là yếu tố nguy cơ gây giảm và mất chức năng thận ghép [1], [4], [5]. Do vậy, cần được đánh giá, theo dõi và điều trị phù hợp. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài: *Nghiên cứu mối liên quan protein niệu với biến đổi chức năng thận ghép sau 3 năm theo dõi ở bệnh nhân ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

111 bệnh nhân (BN) ghép thận được điều trị và theo dõi sau ghép tại Bệnh viện Quân y 103.

Thời gian nghiên cứu từ tháng 1 năm 2013 tới tháng 1 năm 2016.

Thời gian thu thập số liệu từ tháng 02/2016 đến tháng 12/2016.

Tiêu chuẩn chọn BN

Các BN được ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103 (cả từ người hiến sống và người chết não).

Ghép thận từ 3 năm trở lên.

Được theo dõi định kỳ tại Bệnh viện Quân y 103.

Tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Ghép thận dưới 3 năm.

BN không được theo dõi đầy đủ theo kế hoạch.

Thận ghép đã mất chức năng trước thời điểm bắt đầu theo dõi.

BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu hồi cứu, mô tả, cắt ngang nhiều thời điểm.

Thời điểm T0: Bắt đầu nghiên cứu (tháng 1 năm 2013).

Thời điểm T1: Sau 1 năm (tháng 1 năm 2014).

Thời điểm T2: Sau 2 năm (tháng 1 năm 2015).

Thời điểm T3: Sau 3 năm (tháng 1 năm 2016).

Nghiên cứu được tiến hành gồm các bước sau:

Lập mẫu bệnh án thống nhất.

Thu thập số liệu hồi cứu của BN qua hệ thống máy tính lưu trữ của bệnh viện và bệnh án tại Bệnh viện Quân y 103.

Chẩn đoán có protein niệu dựa và xét nghiệm nước tiểu 10 chỉ tiêu: Có ít nhất 3 lần liên tiếp có kết quả xét nghiệm protein niệu $\geq 0,15\text{g/l}$.

Tính mức lọc cầu thận (MLCT) dựa và công thức ước lượng MDRD.

Tổng hợp và phân tích số liệu theo thuật toán thống kê.

Xử lý số liệu: Sử dụng các thuật toán thống kê trong y học, phần mềm SPSS 16.0.

Giá trị $p < 0,05$ được coi có ý nghĩa thống kê.

3. Kết quả

Đặc điểm chung của đối tượng

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n = 111)

Chỉ số	Số lượng (tỷ lệ) hoặc giá trị $\bar{X} \pm SD$ (min - max)
Tuổi BN ghép (năm)	40,6 $\pm$ 10,8
Tuổi người cho (năm)	41,8 $\pm$ 10,6
Giới (nam/nữ)	80/31 (72,1/27,9)

Nguồn (huyết thống/không huyết thống)	54/57 (48,6/51,4)
Thời gian sau ghép (năm)	5,42 ± 2,66 (3 - 18)
Bất tương hợp HLA	3,42 ± 1,36 (2 - 6)
Thuốc CNI (Tacrolimus/Cyclosporin)	49/62 (44,1/55,9)

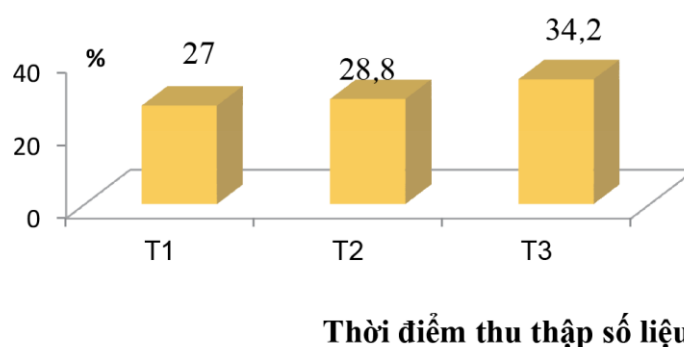
Bệnh nhân ghép thận chủ yếu trong độ tuổi lao động, tỷ lệ BN là nam cao hơn so với nữ. Nguồn thận ghép từ người cho không cùng huyết thống cao hơn so với cùng huyết thống, tuổi trung bình cũng ở tuổi trung niên.

Thời gian sau ghép ở nhiều thời điểm khác nhau, từ mới ghép tới 18 năm.

Bất tương hợp HLA ở các mức độ khác nhau, cao nhất ở mức 6 allen.

Nhóm BN sử dụng ức chế calcineurin là tacrolimus chiếm tỷ lệ thấp hơn so với cyclosporine.

Tỷ lệ BN có protein niệu



Biểu đồ 1. Tỷ lệ bệnh nhân có protein niệu dương tính

Tỷ lệ BN có protein niệu tăng dần tại các thời điểm nghiên cứu.

Bảng 2. Đặc điểm nồng độ creatinin máu, mức lọc cầu thận tại các thời điểm

Chỉ số	Số lượng (tỷ lệ) hoặc giá trị $\bar{X} \pm SD$ (min - max)
Creatinin máu thời điểm T0 ($\mu\text{mol/l}$)	114,9 ± 28,3
Creatinin máu thời điểm T1 ($\mu\text{mol/l}$)	114,9 ± 29,2
Creatinin máu thời điểm T2 ($\mu\text{mol/l}$)	118,6 ± 39,1
Creatinin máu thời điểm T3 ($\mu\text{mol/l}$)	129,3 ± 51,3 (*)
MLCT thời điểm T0 (ml/p)	69,6 ± 19,2
MLCT thời điểm T1 (ml/p)	70,9 ± 21,1
MLCT thời điểm T2 (ml/p)	69,1 ± 22,6

MLCT thời điểm T3 (ml/p)	65,4 ± 23,1
--------------------------	-------------

(*): Khác biệt có ý nghĩa so với thời điểm T0, T1, T2.

Giá trị trung bình nồng độ creatinin máu ở thời điểm T3 cao hơn có ý nghĩa so với T0, T1, T2.

Giá trị trung bình MLCT ở thời điểm T3 thấp hơn có ý nghĩa so với T0, T1, T2.

Bảng 3. Mối liên quan giữa protein niệu tại thời điểm T1 với nồng độ creatinin máu tại các thời điểm theo dõi

Giá trị trung bình creatinin máu tại các thời điểm	Protein niệu (T1)		p
	Dương tính (n = 30)	Âm tính (n = 81)	
T0 (1)	131,8 ± 24,4	109,8 ± 26,3	<0,05
T1 (2)	133,2 ± 27,4	108,2 ± 27,2	<0,05
T2 (3)	143,4 ± 42,1	110,6 ± 33,1	<0,05
T3 (4)	171,8 ± 61,9	114,7 ± 35,8	<0,05
p	p₁₋₂>0,05 p₁₋₃>0,05 p₁₋₄<0,05	p₁₋₂>0,05 p₁₋₃>0,05 p₁₋₄>0,05	

Nhận xét: Ở cùng một thời điểm, giá trị trung bình creatinin máu của nhóm có protein niệu cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không có protein niệu. So sánh theo thời gian thấy nồng độ creatinin của bệnh nhân có protein niệu dương tính tăng có ý nghĩa ở thời điểm sau 3 năm theo dõi, trong khi ở nhóm không có protein niệu khác biệt không có ý nghĩa.

Bảng 4. Mối liên quan giữa protein niệu tại thời điểm T1 với mức lọc cầu thận tại các thời điểm theo dõi

MLCT tại các thời điểm	Protein niệu (T1)		p
	Dương tính (n = 30)	Âm tính (n = 81)	
T0 (1)	59,7 ± 12,4	73,3 ± 20,1	<0,05
T1 (2)	59,9 ± 15,5	75,1 ± 21,5	<0,05
T2 (3)	58,3 ± 22,9	73,1 ± 21,3	<0,05
T3 (4)	48,8 ± 18,5	71,5 ± 21,7	<0,05
p	p₁₋₂>0,05 p₁₋₃>0,05 p₁₋₄<0,05	p₁₋₂>0,05 p₁₋₃>0,05 p₁₋₄>0,05	

Nhận xét: Ở cùng một thời điểm, giá trị trung bình MLCT của nhóm có protein niệu thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm không có protein niệu. So sánh theo thời gian thấy MLCT của bệnh nhân có protein niệu dương tính giảm có ý nghĩa ở thời điểm sau 3 năm theo dõi, trong khi ở nhóm không có protein niệu khác biệt không có ý nghĩa.

Bảng 5. Mối liên quan giữa protein niệu tại thời điểm năm T2 với nồng độ creatinin máu tại các thời điểm theo dõi T1, T2, T3

GTTB creatinin máu tại các thời điểm	Protein niệu (T2)		p
	Dương tính (n =	Âm tính (n = 79)	

	32)		
T1 ⁽¹⁾	127,3 ± 27,0	110,0 ± 28,9	<0,05
T2 ⁽²⁾	138,6 ± 40,7	111,7 ± 34,8	<0,05
T3 ⁽³⁾	165,9 ± 62,4	115,7 ± 36,9	<0,05
p	p₁₋₂>0,05 p₁₋₃<0,05	p₁₋₂>0,05 p₁₋₃>0,05	

Nhận xét: Ở cùng một thời điểm, giá trị trung bình creatinin máu của nhóm có protein niệu cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không có protein niệu. So sánh theo thời gian thấy nồng độ creatinin của bệnh nhân có protein niệu dương tính tăng có ý nghĩa ở thời điểm sau 2 năm theo dõi, trong khi ở nhóm không có protein niệu khác biệt không có ý nghĩa.

Bảng 6. Mối liên quan giữa protein niệu tại thời điểm năm T2 với mức lọc cầu thận tại các thời điểm theo dõi (2014, 2015, 2016)

MLCT tại các thời điểm	Protein niệu (T2)		p
	Dương tính (n = 32)	Âm tính (n = 79)	
T1 ⁽¹⁾	64,0 ± 21,2	73,8 ± 20,5	<0,05
T2 ⁽²⁾	60,5 ± 23,0	72,6 ± 21,6	<0,05
T3 ⁽³⁾	51,1 ± 19,5	71,2 ± 22,0	<0,05
p	p₁₋₂>0,05 p₁₋₃<0,05	p₁₋₂>0,05 p₁₋₃>0,05	

Nhận xét: Ở cùng một thời điểm ước lượng MLCT, giá trị trung bình MLCT của nhóm có protein niệu thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm không có protein niệu. So sánh theo thời gian thấy MLCT của bệnh nhân có protein niệu dương tính giảm có ý nghĩa ở thời điểm sau 2 năm theo dõi, trong khi ở nhóm không có protein niệu khác biệt không có ý nghĩa.

Bảng 7. Mối liên quan giữa protein niệu tại thời điểm năm T3 với nồng độ creatinin máu tại các thời điểm theo dõi T2, T3

GTTB creatinin máu tại các thời điểm	Protein niệu (T3)		p
	Dương tính (n = 38)	Âm tính (n = 63)	
T2	134,5 ± 40,0	111,7 ± 35,4	<0,05
T3	159,1 ± 63,2	115,1 ± 35,0	<0,05
p	0,05	0,05	

Nhận xét: Ở cùng một thời điểm, giá trị trung bình creatinin máu của nhóm có protein niệu cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không có protein niệu. So sánh theo thời gian thấy nồng độ creatinin của bệnh nhân có protein niệu dương tính tăng có ý nghĩa ở thời điểm sau 1 năm theo dõi, trong khi ở nhóm không có protein niệu khác biệt không có ý nghĩa.

Bảng 8. Mối liên quan giữa protein niệu tại thời điểm năm T3 với mức lọc cầu thận tại các thời điểm theo dõi T2, T3

MLCT tại các thời điểm	Protein niệu (T3)		p
	Dương tính (n = 38)	Âm tính (n = 63)	
T2	61,4 ± 22,6	73,1 ± 21,7	<0,05
T3	53,4 ± 20,7	71,6 ± 22,0	<0,05
p	0,05	0,05	

Nhận xét: Ở cùng một thời điểm ước lượng MLCT, giá trị trung bình MLCT của nhóm có protein niệu thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm không có protein niệu. So sánh theo thời gian thấy MLCT của bệnh nhân có protein niệu dương tính giảm có ý nghĩa ở thời điểm sau 1 năm theo dõi, trong khi ở nhóm không có protein niệu khác biệt không có ý nghĩa.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

Bệnh nhân được ghép thận có tuổi trung bình trong độ tuổi lao động, một phần là do nguyên nhân gây suy thận mạn tính là viêm cầu thận mạn nên thường tiến triển tới suy thận mạn tính ở lứa tuổi trẻ. Trong nghiên cứu tỷ lệ BN là nam cao hơn ở nữ do một số BN trong nghiên cứu là quân nhân tại ngũ chủ yếu là nam. Thời gian sau ghép trung bình của nhóm nghiên cứu là trên 5 năm trong đó tập trung ở khoảng thời gian 4 - 5 năm. Tỷ lệ BN ghép thận từ nguồn không cùng huyết thống chiếm tỷ lệ tương đối cao 48,6% nên mức độ bất tương hợp HLA giữa người cho và người nhận ở mức cao (Bảng 1). Tại thời điểm nghiên cứu chức năng thận của nhóm nghiên cứu trong giới hạn ổn định. Bệnh nhân nghiên cứu dùng loại thuốc ức chế calcineurin là tacrolimus thấp hơn so với cyclosporin bởi trong nhóm nghiên cứu có thời gian sau ghép dài đang được điều trị duy trì bằng cyclosporin từ trước đó, những BN mới ghép tính tới thời điểm nghiên cứu được khởi đầu ưu tiên bằng tacrolimus. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ xuất hiện protein niệu tăng dần theo các năm lần lượt là 27,0%, 28,8%, 34,2% (Biểu đồ 1). Tỷ lệ xuất hiện protein niệu còn phụ thuộc vào phương pháp và ngưỡng chẩn đoán protein niệu, ngưỡng chẩn đoán thấp thì tỷ lệ cao và ngược lại [6], [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng xét nghiệm nước tiểu mẫu bất kỳ với ngưỡng phát hiện protein niệu thấp nhất là 15mg/dl, bệnh

nhân được đánh giá protein niệu dương tính khi kết quả xét nghiệm có trên 15mg/dl trong 3 lần xét nghiệm liên tiếp. Lựa chọn tiêu chuẩn chẩn đoán protein niệu như vậy dựa trên thực tế theo dõi bệnh nhân ghép thận tại trung tâm của chúng tôi, BN khám ngoại trú định kỳ hàng tháng, đánh giá dựa vào nhiều lần xét nghiệm nước tiểu nhằm loại trừ những BN có protein niệu thoáng qua. Đánh giá chức năng thận ghép dựa vào creatinin và mức lọc cầu thận ước lượng theo công thức MDRD, kết quả phân tích cho thấy giá trị trung bình nồng độ creatinin ở thời điểm T3 cao hơn so với thời điểm T0 bắt đầu tính mốc nghiên cứu, tuy vậy khi so sánh MLCT theo công thức ước lượng chưa nhận thấy sự biến đổi có ý nghĩa thống kê (Bảng 2). Như vậy, trong nhóm nghiên cứu có một số BN biến đổi chức năng thận trong thời gian theo dõi.

4.2. Mối liên quan protein niệu với biến đổi chức năng thận

Sự xuất hiện protein niệu là dấu hiệu chỉ điểm cho sự suy giảm chức năng thận trong thời gian theo dõi điều trị tiếp theo, là cơ sở giúp tiên lượng và tư vấn cho BN sau ghép. Phân tích kết quả nghiên cứu chúng tôi thấy tại thời điểm T1, T2 và T3, giá trị trung bình nồng độ creatinin máu của nhóm có protein niệu dương tính cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không có protein niệu (Bảng 3, 5, 7). Ngược lại giá trị trung bình MLCT nhóm có protein niệu dương tính thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm không có protein niệu tại các thời điểm nghiên cứu (Bảng 4, 6, 8). Phân tích

theo thời gian thấy rằng giá trị trung bình mức lọc cầu thận của nhóm có protein niệu dương tính ở thời điểm sau 3 năm giảm có ý nghĩa so với thời điểm T0 bắt đầu nghiên cứu trong khi ở nhóm protein niệu âm tính sự khác biệt là không có ý nghĩa khi so sánh giữa các thời điểm. Tương tự, MLCT của nhóm có protein niệu dương tính giảm dần, ở thời điểm T3 thấp hơn có ý nghĩa so với thời điểm T0 bắt đầu nghiên cứu trong khi ở nhóm protein niệu âm tính mức lọc cầu thận khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của Roodnat JI và cộng sự (2001) ở 722 BN cho thấy protein niệu ở thời điểm sau ghép 1 năm liên quan có ý nghĩa với tình trạng mất chức năng thận với (RR = 2,2) [3]. Nghiên cứu của Amer H (2007) thấy rằng protein niệu càng cao làm gia tăng nguy cơ mất chức năng thận, theo dõi sau 5 năm thấy, với mức protein niệu trong khoảng 151 - 500mg/ngày thì nguy cơ mất chức năng thận là 2,45 lần, với mức protein niệu 5001 - 1500mg/ngày thì nguy cơ là 6,07 lần, với mức protein niệu > 1500mg/ngày thì nguy cơ mất chức năng thận rất cao 14,3 lần [2]. Như vậy, protein niệu ở các mức độ khác nhau đều là chỉ dấu nguy cơ mất chức năng thận ghép.

5. Kết luận

Ở bệnh nhân có protein niệu dương tính giá trị trung bình nồng độ creatinin máu cao hơn, mức lọc cầu thận thấp hơn so với nhóm không có protein niệu ở cùng thời điểm nghiên cứu. Theo dõi theo thời gian, ở nhóm có protein niệu dương tính giá trị trung bình creatinin tăng dần, mức lọc cầu thận giảm dần và khác biệt có ý nghĩa ở thời điểm sau 3 năm trong khi ở nhóm

bệnh nhân không có protein niệu khác biệt không có ý nghĩa.

Tài liệu tham khảo

1. Akbari A, Knoll Ga (2014) *Post-transplant proteinuria: Differential diagnosis and management*. Weir MR Kidney Transplantation: Practical Guide to management: 335-340. Springer, International Edition, New York.
2. Amer H, Fidler M et al (2007) *Proteinuria after kidney transplantation, relationship to allograft histology and survival*. American Journal of Transplant 7: 2748-2756.
3. Roodnat Ji, Mulder PG et al (2001) *Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival*. Transplantation 15, 72(3): 438-444.
4. First MR, Peddy VR (1984) *Proteinuria following transplantation, correlation with histopathology and outcomes*. Transplantation Proceedings 29(1-2): 101-103.
5. Ibis A, Altunoglu A (2007) *Early onset proteinuria after renal transplantation: A marker for allograft dysfunction*. Transplant Proceedings 39(4): 938-940.
6. Knoll GA (2009) *Proteinuria in kidney transplant recipients: Prevalence, prognosis and evidence - based management*. American journal of kidney diseases 54(6): 1131-1144.
7. Panek R, Lawen T (2011) *Screening for proteinuria in kidney transplant recipients*. Nephrol Dial Transplant 26(4): 1385-1387.