

DOI: 10.59715/pntjmp.4.2.4

Tổng quan bệnh thận mạn trên trẻ sinh non và chậm tăng trưởng trong tử cung

Hoàng Thị Diễm Thúy^{1,2}, Trương Thị Phương Uyên^{1,2}, Phạm Hoàng Thiên Thanh³

¹Bệnh viện Nhi Đồng 2

²Bộ môn Nhi, Trường Đại Học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

³Bệnh viện Phụ Sản Hùng Vương

Tóm tắt

Trẻ sinh non và trẻ nhẹ cân liên quan chậm tăng trưởng trong tử cung đều có gia tăng nguy cơ rối loạn chức năng thận ở tuổi trưởng thành. Việc hiểu rõ ảnh hưởng của những yếu tố lập trình thai và các tác động của môi trường bên ngoài tử cung lên khối lượng nephron ở trẻ sơ sinh non tháng là rất quan trọng. Từ đó giúp chúng ta nâng cao nhận thức về nhóm trẻ sơ sinh có nguy cơ để phát hiện sớm rối loạn chức năng thận và can thiệp thích hợp.

Từ khóa: Sự phát triển của thận, Trẻ sơ sinh non tháng, Bệnh thận mạn, Tổn thương thận cấp.

Abstract

Review of chronic kidney disease in premature infants

Children born premature and low birth weight related to intrauterine growth retardation show increased risk of kidney dysfunction during adulthood. A clear understanding of the effects of fetal programming and the extrauterine environment on nephron mass in premature infants is essential. Hence, we can improve our awareness of at-risk infants in order to detect earlier their kidney dysfunction, allowing appropriate interventions.

Key words: Kidney development, premature infant, intrauterine growth retardation, Chronic kidney disease, Acute kidney injury.

Ngày nhận bài:

20/5/2023

Ngày phản biện:

03/9/2023

Ngày đăng bài:

20/10/2023

Tác giả liên hệ:

Hoàng Thị Diễm Thúy

Email: thuydiemhoanglp@gmail.com

ĐT: 0908235287

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hàng năm trên thế giới có gần 15 triệu trẻ sinh non được sinh ra [1]. Tại Việt Nam, tỉ lệ trẻ sinh non ước tính là 7%, mỗi năm có khoảng 100.000 - 110.000 trẻ sinh non ra đời [2]. Các bước tiến trong hồi sức sơ sinh đã làm cho tỉ lệ trẻ sinh non và cực non được cứu sống ngày càng cao. Nghiên cứu được công bố mới nhất năm 2012 từ mạng lưới Vermont Oxford cho thấy tại Hoa Kỳ có gần 90% trẻ với cân nặng lúc sinh 500 - 1000g đã được cứu sống và xuất viện [1]. Điều này cũng dự báo rằng các gánh nặng dài hạn của các bệnh lý đi kèm trong nhóm này sẽ tăng lên

cho bản thân trẻ, cho gia đình và hệ thống y tế. Các chú ý sau khi xuất viện trên nhóm trẻ sinh non hiện nay đa số tập trung vào các kết cục phát triển thần kinh, giác quan, tâm vận động khi các kết cục liên quan đến thận còn ít được quan tâm. Bài tổng quan này sẽ đề cập đến vai trò của lập trình thai - tuổi thai lên tình trạng giảm số lượng đơn vị cầu thận (nephron) và sự phát triển khối nhu mô thận ở trẻ sinh non; mô tả các quan sát đoàn hệ về chức năng thận của dân số trẻ sinh non trong các nghiên cứu trên thế giới. Từ đó nêu ra các khuyến cáo trong theo dõi các trẻ sinh non trên phương diện thận học.

1. Cơ sở sinh lý bệnh của bệnh thận mạn trên trẻ sinh non

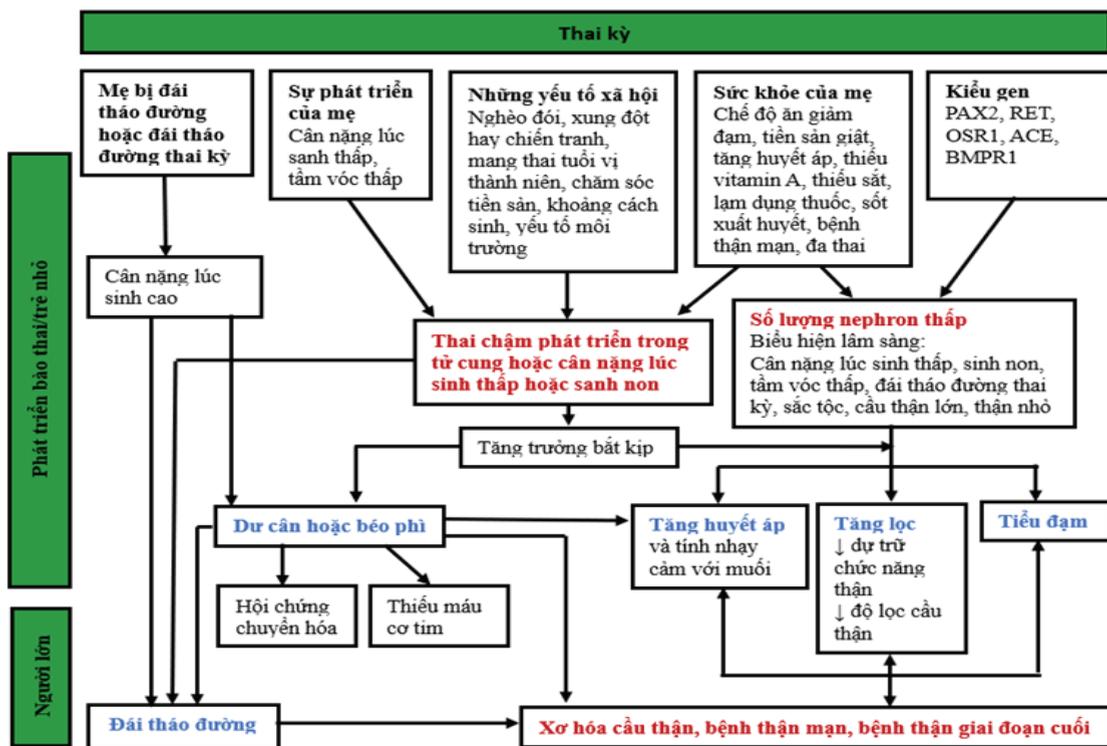
Giả thuyết nền của sự phát triển bệnh thận mạn trên trẻ sinh non: Hiện tượng thiếu nephron gây xơ hóa cầu thận khu trú từng phần

Giả thuyết Barker cho rằng cấu trúc và chức năng của các nội tạng trong cơ thể chịu sự tác động sâu sắc của lập trình thai; giai đoạn này sẽ quy định các ngưỡng đáp ứng về sinh lý và chuyển hóa trong giai đoạn trưởng thành [3]

Giả thuyết Brenner mở rộng trên thai nhi: các yếu tố gây stress như suy dinh dưỡng bào thai, sinh non làm giảm số lượng nephron phải có, dao động từ 210.000 đến 2,7 triệu mỗi người, tùy theo tuổi thai. Quá trình tạo nephron trên thai nhi bắt đầu từ tuần thứ 6 và tiếp tục đến tuần thứ 36 của thai kỳ, hơn 60% số lượng nephron được tạo ra trong tam cá nguyệt thứ ba; ngoài ra các nephron chỉ có già đi chứ không tái tạo khi thiếu hoặc bị tổn thương [4]. Vì vậy, trẻ sinh càng non càng đối diện với sự

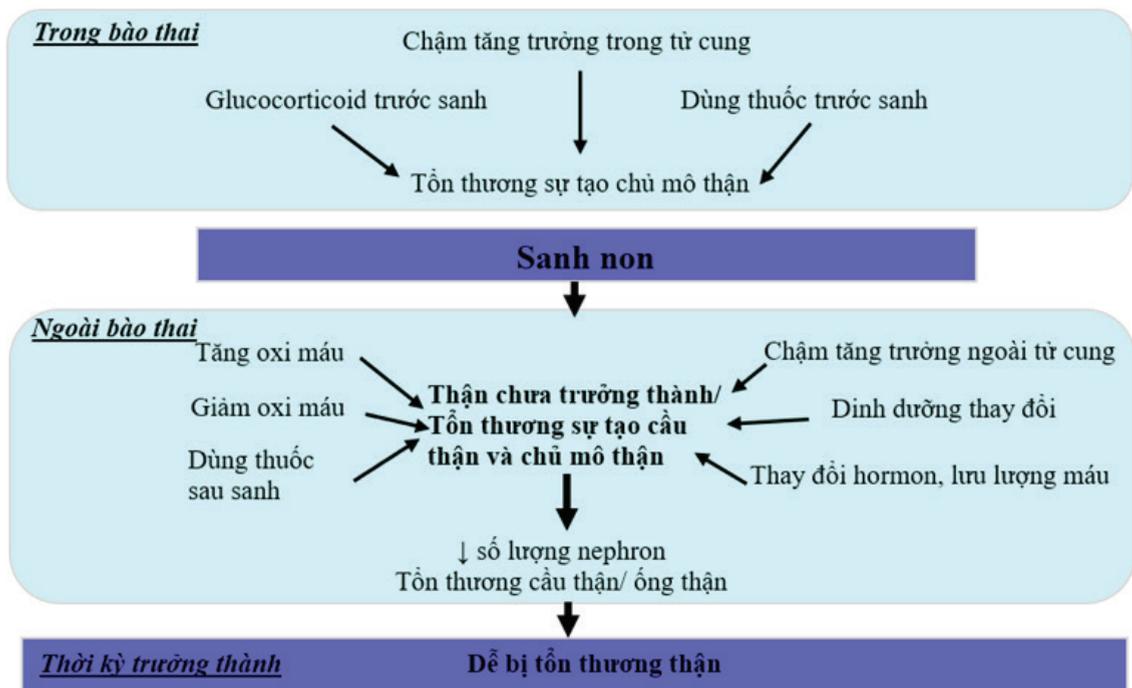
mất nephron vĩnh viễn. Mặc dù sự tạo nephron có thể tiếp diễn thêm 6 tuần sau sinh ở trẻ non tháng nhưng các nephron được tạo ra sau sinh sẽ không có được cấu trúc bình thường [5]. Khi có sự giảm nephron, thuyết Brenner cho rằng các nephron còn lại sẽ tăng tính thấm bù trừ, từ đó dẫn đến mất cơ chế tự điều hòa của nephron và tổn thương xơ hóa cầu thận [6]. Có bằng chứng của tình trạng rối loạn chức năng nội mạc vi mạch tại cầu thận với tăng kháng lực mạch máu, giảm đường kính lòng mạch, gây xơ hóa vi mạch cầu thận, cuối cùng là bệnh thận giai đoạn cuối [7]. Quá trình này có thể được bù trừ trong nhiều năm hay chục năm, tùy thuộc vào sự hiện diện của các yếu tố nguy cơ. Các yếu tố nguy cơ chính bao gồm mức độ tăng cân và hội chứng chuyển hóa của mẹ lúc mang thai; mức độ tăng cân và hội chứng chuyển hóa của con sau sinh [8, 9].

Hậu quả lâm sàng là tăng huyết áp, đạm niệu và suy thận (Hình 1) [10].



Hình 1: Cơ chế đa tác động từ bào thai và sau sinh gây tăng huyết áp và tổn thương thận.

Tất cả các biến cố ở thời kỳ sơ sinh gây ra tổn thương thận cấp là cú chạm thứ hai góp phần dẫn đến bệnh thận mạn cho trẻ. Trẻ non tháng có nhiều nguy cơ bị tổn thương thận cấp bao gồm ngạt chu sinh, giảm thể tích tuần hoàn, ống thận chưa trưởng thành, thuốc gây độc thận, thuyên tắc mạch máu thận, còn ống động mạch, nhiễm trùng... Đây là cú chạm thứ hai sau sinh non làm ảnh hưởng lên sự phát triển của thận sau này (Hình 2) [11].



Hình 2: Sinh lý bệnh của bệnh thận mạn trên trẻ sinh non, vai trò của tổn thương thận cấp.

Mammen và cộng sự đã mô tả nghiên cứu trên 126 trẻ có tổn thương thận cấp: sau 1 - 3 năm, có 38,9% trẻ xuất hiện bệnh thận mạn [12]. Một nghiên cứu khác cho thấy khi sử dụng các thuốc gây độc thận bao gồm Gentamycine, Indomethacin có 70% trẻ sinh non có tăng huyết áp và giảm độ lọc vi cầu dưới 90 ml/phút/1,73m² da trong 6 tháng sau khi xuất viện [13]. So với nhóm trẻ sinh đủ tháng, trẻ sinh non và trẻ nhẹ cân có nguy cơ gấp hai lần xuất hiện đạm niệu và bệnh thận mạn lúc 1 tuổi (độ lọc vi cầu dưới 90 ml/p/1,73m²). Thời gian tiến triển đến bệnh thận giai đoạn cuối ở trẻ sinh non dao động từ 4,5 đến 18 năm sau sinh [14]. Yếu tố nguy cơ của bệnh thận giai đoạn cuối bao gồm tỉ số protein/ creatinine nước tiểu > 0.6 mg/g, creatinine máu lúc 1 tuổi > 0.6 mg/dL và chỉ số khối cơ thể (BMI) trên 85% bách phân vị [14]. Một nghiên cứu gộp trên 8 nghiên cứu dọc đánh giá chức năng thận ở trẻ sinh non có tổn thương thận cấp cho thấy 18% trẻ có bằng chứng của bệnh thận mạn [15].

2. Các nghiên cứu về mối liên quan giữa sinh non và bệnh thận mạn

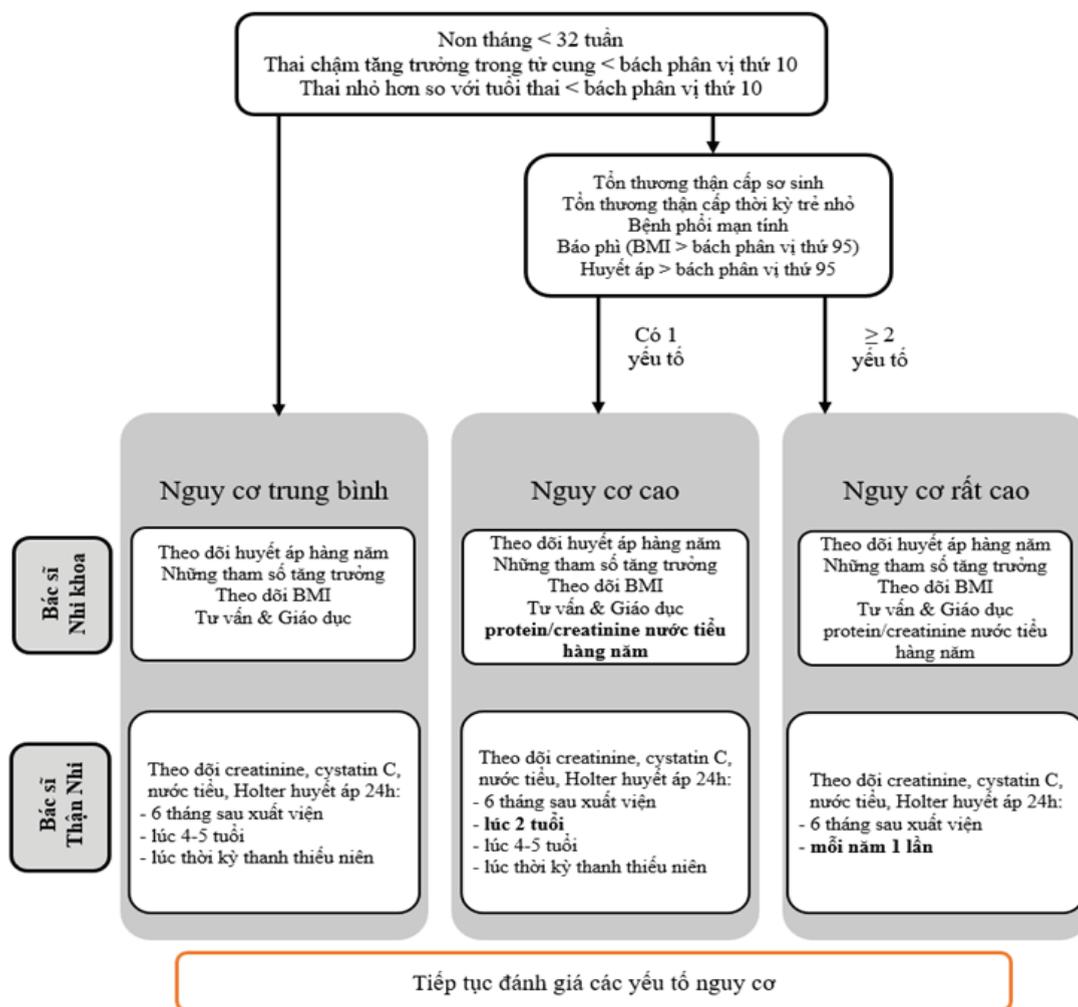
Hiện nay chưa có nghiên cứu tiền cứu và dựa vào dân số nào có thể xác định mối liên quan giữa sinh non và bệnh thận mạn. Việc xác định mối liên quan gặp khó khăn ở chỗ tỉ lệ trẻ sinh non có kèm chậm phát triển trong tử cung và nhẹ cân lúc sinh rất cao sẽ là yếu tố gây nhiễu. Theo thuyết Barker, ảnh hưởng lập trình thai cũng như các hệ lụy sau sinh của hai tình trạng này cũng có tác động lên chức năng thận [3, 16]. Tuy có các yếu tố gây nhiễu nói trên, tất cả các nghiên cứu đều tìm thấy mối liên quan mạnh giữa tình trạng thiếu nephron với tiểu đạm, tăng huyết áp, và tiến triển đến bệnh thận mạn [17, 18, 19]. Một nghiên cứu gộp bao gồm 2 triệu cá thể từ 31 nghiên cứu chỉ ra rằng so với trẻ có cân nặng lúc sinh bình thường thì trẻ có cân nặng lúc sinh thấp tăng 80% số chênh của đạm niệu, 80% số chênh của độ lọc cầu thận thấp dai dẳng, 60% số chênh của bệnh thận giai đoạn cuối [20]. Nghiên cứu lớn nhất của Na-uy từ 1967 đến 2004 cho thấy nguy cơ tương đối diễn tiến thành bệnh thận giai đoạn cuối là 1,7 ở các trẻ có cân nặng lúc sinh dưới 10 bách phân vị [21]. Một nghiên cứu trên 20.000 người sinh từ 1924 đến 1944 được tiếp tục theo dõi đến lúc chết cho thấy hai yếu tố là sinh non và cân nặng lúc sinh thấp có liên quan đến tăng nguy cơ bệnh thận mạn, trong đó nhóm trẻ sinh ra dưới 34 tuần thì nguy cơ gấp 2,6 lần [22]. Một nghiên cứu từ 1999 đến 2012 tại Hoa Kỳ trên 5352 trẻ vị thành niên có tiền căn sinh non cho thấy trẻ có cân nặng lúc sinh thấp và rất thấp có nguy cơ tăng huyết áp lần lượt là 2,9 và 5,3; nguy cơ giảm độ lọc cầu thận lần lượt là 1,49 và 2,49 [23]. Ngoài ra, kích thước và thể tích thận cũng được chứng minh thấp hơn

nhóm chứng trong một nghiên cứu so sánh qua siêu âm lúc 20 tuổi ở 51 người có tiền căn sinh non dưới 32 tuần và 30 người tiền căn sinh đủ tháng [24].

Một nghiên cứu bệnh chứng gần đây tại Nhật cho thấy có 21% trẻ em bệnh thận mạn có cân nặng lúc sinh thấp và tiền căn sinh non, nghiên cứu này cũng chỉ ra trẻ sinh non có kích thước thận qua siêu âm nhỏ hơn trẻ sinh đủ tháng [25].

3. Các khuyến cáo theo dõi trẻ sinh non về chức năng thận

Việc theo dõi chức năng thận trên trẻ sinh non là sự phối hợp hoạt động giữa bác sĩ sơ sinh, bác sĩ nhi và bác sĩ thận học. Chương trình theo dõi bắt đầu ngay từ lúc xuất viện ở giai đoạn sơ sinh nhằm xác định nhóm có nguy cơ cao (Hình 3) [26]. Rối loạn chức năng thận sau đó được xác định bởi các biểu hiện tăng huyết áp, vi đạm niệu và giảm kích thước thận trên siêu âm. Tăng huyết áp là một phản ánh sớm của tình trạng thiếu nephron. Gần đây, các khuyến cáo về theo dõi huyết áp cho mọi trẻ ở lần khám thường quy lúc 12 tháng tuổi nếu trẻ có các tiền căn sinh non dưới 32 tuần, chậm tăng trưởng trong tử cung, hồi sức sơ sinh, có đặt catheter rốn [27, 28]. Ngoài ra, hiện tượng tăng cân quá nhanh sau sinh cũng sẽ là yếu tố phơi nhiễm của bệnh thận mạn trên các trẻ sinh non và sinh nhẹ cân. Trên cơ sở này, các bác sĩ thận học nhi sẽ có chương trình hỗ trợ làm chậm tiến triển của bệnh thận mạn.



Hình 3: Chiến lược kiến nghị theo dõi chức năng thận ở trẻ sơ sinh non tháng [26].

Nếu như khi chưa có phương pháp sàng lọc dựa trên chứng cứ nào thì việc lượng giá nên được thực hiện bằng cách phân tầng yếu tố nguy cơ và theo dõi thông số lâm sàng và xét nghiệm.

Ngoài việc ảnh hưởng lên độ lọc cầu thận, rối loạn chức năng ống thận cũng được ghi nhận trên trẻ sinh non. Nếu trẻ vẫn tăng trưởng kém dù cung cấp dinh dưỡng đầy đủ thì đây là biểu hiện của bệnh lý ống thận do hiện tượng Natri

bị thất thoát qua ống thận. Hạ Natri máu có tác động như một trạng thái tiền viêm, là yếu tố nguy cơ độc lập của rối loạn phát triển tâm vận lúc 2 tuổi [29]. Hiện tượng “ống thận bị thất thoát” dẫn đến hạ natri máu và mất nước mạn, là một thách thức trong chăm sóc trẻ sinh non [30]. Việc cung cấp đủ Natri từ ngày 7 đến 35 sau sinh sẽ giúp trẻ lấy lại cân nặng mà không gây tác dụng phụ đáng kể [31, 32]. Trong thực hành, việc bổ sung Na 3-5 mmol/kg/ ngày sẽ tiến hành khi có sụt cân, sao cho Natri máu đạt 135 - 145 mmol/l [33].

Tương tự, tình trạng toan chuyển hóa mức độ nhẹ và vừa gặp ở 30% trẻ sinh non do ống thận chưa hoàn chỉnh trong chức năng đào thải acid nội sinh. Trẻ có thể có mức kiềm dư (-4) kèm bicarbonate luôn dưới 18 mmol/l. Toan chuyển hóa gây ra cản trở tăng cân tối ưu, đặc biệt ở nhóm trẻ sử dụng sữa mẹ tăng cường (Human milk fortifiers - HMF) [34].

Nghiên cứu năm 2014 của Mohamed GB và cs cho thấy có 14% trẻ sinh non dưới 34 tuần bị vôi hóa thận như một hậu quả của tác dụng độc trên thận của các thuốc sử dụng trong hồi sức sơ sinh như dexamethasone, furosemide, theophylline, aminoglycosides [35]. Vấn đề này có sự thoái triển tốt theo thời gian tuy nhiên vẫn còn 25% tồn tại vôi hóa thận đến khi trẻ 7 tuổi, sau đó thì chưa có đủ dữ liệu [36, 37].

2. KẾT LUẬN

Trẻ sinh non phải đối mặt với nhiều tác động xấu lên chức năng thận. Các hậu quả ngắn hạn có thể bao gồm tổn thương thận cấp, mất nước và muối mạn do rối loạn chức năng ống thận, toan chuyển hóa kéo dài gây chậm tăng cân. Các tổn thương thận lâu dài trên trẻ sinh non vẫn còn là lĩnh vực chưa có nhiều nghiên cứu nhưng có tác động lớn đến chất lượng dân số. Các trẻ này có số lượng nephron ít hơn dân số bình thường, vì vậy khó tránh khỏi các hệ lụy của hiện tượng xơ hóa cầu thận thứ phát bù trừ với biểu hiện lâm sàng là bệnh thận giai đoạn cuối. Các bác sĩ nhi khoa cần có sự phối hợp chặt chẽ với bác sĩ thận học để theo dõi cho trẻ suốt đời.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, et al. Mortality and neonatal morbidity among

infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics*. 2012; 129(6):1019-26.

2. Ministry of Health. Available At https://moh.gov.vn/chuong-trinh-muc-tieu-quoc-gia/asset_publisher/7ng11fEWgASC/content/benh-vien-nhi-trung-uong-ky-niem-ngay-the-gioi-vi-tre-sinh-non-voi-chu-de-nhung-chu-chim-nho-nhung-doi-canh-lon. Accessed 19 April 2023
3. Hoàng Thị Diễm Thúy, Phạm Hoàng Thiên Thanh (2022). Tình trạng dinh dưỡng bào thai và nguy cơ mắc các bệnh mạn tính không lây ở người trưởng thành. *Tạp chí Y Dược học Phạm Ngọc Thạch* số 1, tr 27-32
4. Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, et al. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulo genesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol*. 2004; 7(1):17-25.
5. Hughson M, Farris AB III, Douglas-Denton R, et al. Glomerular number and size in autopsy kidneys: The relationship to birth weight. *Kidney Int*. 2003; 63(6):2113-22.
6. Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney IntSuppl*. 2005; 68(97):S68-77.
7. Luyckx VA, Shukha K, Brenner BM (2011) Low nephron number and its clinical consequences. *Rambam Maimonides Med J* 2:e0061
8. Filler G, Yasin A, Kesarwani P, Garg AX, Lindsay R, Sharma AP (2011) Big mother or small baby: which predicts hypertension? *J Clin Hypertens* 13:35-41
9. Brenner BM, Chertow GM. Congenital Oligonephropathy and the Etiology of Adult Hypertension and Progressive Renal Injury. *Am J Kidney Dis*. 1994; 23(2):171-5.
10. Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet*. 2013; 382(9888):273-83.
11. Brophy PD, Shoham DA, Charlton JR, et al. Early-life course socioeconomic factors and chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015; 22(1):16-23.
12. Mammen C, Abbas Al A, Skippen P, et al. Long-term risk of CKD in children

- surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59(4):523-30.
13. Menon S, Kirkendall ES, Nguyen H, Goldstein SL. Acute kidney injury associated with high nephrotoxic medication exposure leads to chronic kidney disease after 6 months. *J Pediatr.* 2014; 165(3):522-2.
 14. Abitbol CL, Bauer CR, Montané B, et al. Long-term follow-up of extremely low birth weight infants with neonatal renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18(9):887-93.
 15. Chaturvedi S, Ng KH, Mammen C. The path to chronic kidney disease following acute kidney injury: a neonatal perspective. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32(2):227-41.
 16. Carmody JB, Charlton JR. Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease. *Pediatrics.* 2013; 131(6):1168-79.
 17. Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney IntSuppl.* 2005; 68(97):S68-77
 18. Salgado CM, Jardim PC, Teles FB, Nunes MC. Influence of low birth weight on microalbuminuria and blood pressure of school children. *Clin Nephrol.* 2009; 71(04):367-74.
 19. Bacchetta J, Harambat J, Dubourg L, et al. Both extrauterine and intrauterine growth restriction impair renal function in children born very preterm. *Kidney Int.* 2009; 76(4):445-52. [PubMed:19516242]
 20. White SL, Perkovic V, Cass A, et al. Is Low Birth Weight an Antecedent of CKD in Later Life? A Systematic Review of Observational Studies. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54(2):248-61.
 21. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, et al. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19(1):151-7.
 22. Eriksson JG, Salonen MK, Kajantie E, Osmond C. Prenatal Growth and CKD in Older Adults: Longitudinal Findings From the Helsinki Birth Cohort Study, 1924-1944. *Am J Kidney Dis.* 2017 Aug 22.
 23. Khalsa DDK, Beydoun HA, Carmody JB. Prevalence of chronic kidney disease risk factors among low birth weight adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31(9):1509-16.
 24. Keijzer-Veen MG, Devos AS, Meradji M, et al. Reduced renal length and volume 20 years after very preterm birth. *Pediatr Nephrol.* 2009; 25(3):499-507.
 25. Hirano D, Ishikura K, Uemura O, et al. Association between low birth weight and childhood onset chronic kidney disease in Japan: a combined analysis of a nationwide survey for paediatric chronic kidney disease and the National Vital Statistics Report. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31(11):1895-900.
 26. Michelle C. Starr, Sangeeta R. Hingorani. Prematurity and Future Kidney Health: The Growing Risk of Chronic Kidney Disease. *Curr Opin Pediatr.* 2018 April; 30(2): 228-235. doi:10.1097/MOP.0000000000000607.
 27. The Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. *Nephron.* 2017;21:1-47. Consensus document addressing the role of developmental programming on hypertension and CKD highlighting the association between fetal development and CKD
 28. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017:e20171904.
 29. Baraton L, Ancel PY, Flamant C, Orsonneau JL, Darmaun D, Roze JC (2009). Impact of changes in serum sodium levels on 2-year neurologic outcomes for very preterm neonates. *Pediatrics* 124:655-661
 30. Armstrong LE, Soto JA, Hacker FT Jr, Casa DJ, Kavouras SA, Maresh CM (1998) Urinary indices during dehydration, exercise, and rehydration. *Int J Sport Nutr* 8:345-355
 31. Bower TR, Pringle KC, Soper RT (1988) Sodium deficit causing decreased weight gain and metabolic acidosis in infants with ileostomy. *J Pediatr Surg* 23:567-572
 32. Isemann B, Mueller EW, Narendran V, Akinbi H (2016) Impact of early sodium supplementation on hyponatremia and

- growth in premature infants: a randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 40:342-349
33. Fusch C, Jochum F (2014) Water, sodium, potassium and chloride. *World Rev Nutr Diet* 110:99-120
34. Rochow N, Jochum F, Redlich A, Korinekova Z, Linnemann K, Weitmann K, Boehm G, Mueller H, Kalhoff H, Topp H, Hoffmann W, Fusch C (2011) Fortification of breast milk in VLBW infants: metabolic acidosis is linked to the composition of fortifiers and alters weight gain and bone mineralization. *Clin Nutr* 30:99-105
35. Mohamed GB, Ibrahiem MA, Abdel Hameed WM (2014) Nephrocalcinosis in preterm neonates: a study of incidence and risk factors. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 25:326-332
36. Porter E, McKie A, Beattie TJ, McColl JH, Aladangady N et al (2006) Neonatal nephrocalcinosis: long term follow up. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 91: F333–F336
37. Kist-van Holthe JE, van Zwieten PH, Schell-Feith EA, Zonderland HM, Holscher HC, Wolterbeek R, Veen S, Frolich M, van der Heijden BJ (2007) Is nephrocalcinosis in preterm neonates harmful for long-term blood pressure and renal function? *Paediatrics* 119:468-475