

# Hiệu quả và tính an toàn của antithymocyte globulin (ATG) sử dụng dẫn nhập ở bệnh nhân ghép thận tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

## Effectiveness and safety of antithymocyte globulins used in induction therapy in kidney transplant recipients in 108 Military Central Hospital

Trần Hồng Nghi, Nguyễn Thu Hà, Nguyễn Việt Khoa,  
Ngô Quân Vũ, Hồ Trung Hiếu

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Nhận xét hiệu quả và độ an toàn của điều trị dẫn nhập bằng antithymocyte globulin trong khi ghép thận để giảm tỷ lệ thải ghép cấp tính và ngăn ngừa chức năng thận ghép chậm hồi phục tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu 8 người nhận thận của người chết não hiến tạng hoặc người hiến thận sống đã được điều trị dẫn nhập antithymocyte globulin thỏ (ATG) từ tháng 01/2018 đến tháng 10/2019. Chỉ định và phác đồ ATG theo khuyến cáo của Hiệp hội Ghép tạng Bắc Mỹ. Liều dùng là 1mg/kg, thời gian dùng 5 ngày liên tiếp từ ngày ghép. Thuốc ức chế miễn dịch dự phòng: Prograf + cellcept + prednisolon. Đặc điểm lâm sàng, hiệu quả và an toàn của ATG, chức năng thận ghép, các biến chứng được đánh giá sau ghép cho đến thời điểm hiện tại (tháng 10/2019). **Kết quả:** 8 người được ghép thận (6 từ người cho sống, 2 từ người cho chết não) được điều trị dẫn nhập bằng ATG. Tuổi trung bình là  $42,9 \pm 8,6$  tuổi (Nam/nữ: 7/1). 6 bệnh nhân lọc máu, 1 bệnh nhân lọc màng bụng, một bệnh nhân suy thận mạn chưa lọc máu. Thời gian lọc máu trung bình là 28,3 (2 - 120) tháng. Nguyên nhân suy thận do viêm cầu thận mạn (VCTM) chiếm 7/8 (87,5%), viêm khe thận mạn 1/8 (12,5%). Khác nhóm máu: 4/8 cặp (50%), 5 - 6 kháng nguyên HLA không tương hợp 4/8 (50%). Thời gian theo dõi trung bình 16,6 (1,6 - 25,5) tháng. Không có bệnh nhân nào bị thải ghép cấp, chức năng thận ghép ổn định 8/8 (100%) cho đến nay. 1 bệnh nhân có biến chứng nhiễm khuẩn huyết do *E. coli* và viêm phổi đã điều trị ổn định. Các biến chứng khác nhẹ và tự phục hồi. **Kết luận:** Sau khi xem xét các hạn chế của thiết kế nghiên cứu, chúng tôi thấy rằng nhóm bệnh nhân được điều trị dẫn nhập với antithymocyte globulin (ATG) thỏ ở bệnh nhân ghép thận có tính an toàn và hiệu quả trong dự phòng thải ghép thận cấp và chậm phục hồi chức năng thận ghép. Biến chứng nhiễm khuẩn chỉ gặp ở 1 bệnh nhân, hồi phục sau điều trị kháng sinh.

**Từ khóa:** Ghép thận, ức chế miễn dịch, antithymocyte globulin (ATG).

### Summary

**Objective:** To describe our experiences with a group of renal transplant patients treated with rabbit antithymocyte globulin (ATG) as induction therapy at transplant to reduce the incidence of acute rejection and prevent delayed allograft function at 108 Military Central Hospital. **Subject and**

Ngày nhận bài: 12/11/2019, ngày chấp nhận đăng: 25/11/2019

Người phản hồi: Trần Hồng Nghi, Email: hongnghi108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

*method:* Retrospective study of 8 kidney recipients of deceased-donor or living-donor kidney transplants received rabbit antithymocyte globulin (rATG) from January 2018 to October 2019. Indications and ATG induction were recommended by the North American Organ Transplant Association. The dosage was 1mg/kg in 5 consecutive days from the date of transplant. Prophylactic immunosuppressive therapy included prograf, cellcept and prednisolon. Clinical characteristics, efficacy and safety of ATG, kidney function, and complications evaluated after transplantation until the present time (October 2019). *Result:* 8 kidney transplant recipients (6 from living donors, 2 from brain death donors) were treated with ATG. The mean age was  $42.9 \pm 8.6$  years (Male/female: 7/1). 6 patients were on dialysis, 1 patient was on peritoneal dialysis, one ESRD patient was on conservative treatment. The average time for dialysis was 28.3 (2 - 120) months. Causes of renal failure were due to glomerulonephritis (7/8 patients, 87.5%). ABO blood type-incompatible kidney transplantation was on 4 pairs (50%), 5 - 6 HLA mismatches 4 pairs (50%). The median follow-up period was 16.6 (1.6 - 25.5) months. No patients had an acute rejection episode. Currently, all recipients had good allograft function (8 patients, 100%). 1 patient had sepsis caused by *E. coli* and pneumonia, recovered stable with specific treatment. Other complications were mild and self-recover. *Conclusion:* Considering the study design limitations, we observed that antithymocyte globulins used in induction therapy in kidney transplant recipients had effectiveness and safety in reducing the incidence of acute rejection and preventing delayed allograft function. Complications of infection had rarely been only seen in 1 patient, recovered after antibiotic therapy.

*Keywords:* Kidney transplant, immunosuppression, antithymocyte globulin (ATG).

## 1. Đặt vấn đề

Tỷ lệ sống sót của thận ghép bị suy giảm do chậm phục hồi chức năng thận ghép (delayed graf function) và thải ghép cấp tính. Điều trị dẫn nhập trong khi phẫu thuật ghép thận được sử dụng để làm giảm tỷ lệ thải ghép cấp tính và ngăn ngừa chậm phục hồi chức năng thận ghép [4]. Hơn nữa, kháng thể kháng tế bào lympho có thể làm giảm liều thuốc ức chế calcineurin và độc tính trên thận ghép [5]. Các kháng thể này thường được sử dụng cho các bệnh nhân (BN) có nguy cơ miễn dịch cao; sử dụng chúng ở BN có nguy cơ thấp vẫn còn nhiều quan điểm khác biệt. Có quan điểm đề xuất rằng mặc dù BN được ghép thận từ người cho sống nói chung có nguy cơ thải ghép thấp hơn BN ghép thận từ người cho chết não, người nhận còn sống thường bị thải ghép nhiều hơn vì điều trị dẫn nhập ít được sử dụng trong nhóm các BN này [6].

Antithymocyte globulin (ATG) là một trong những thuốc dẫn nhập được sử dụng rộng rãi nhất trong ghép thận trên thế giới. ATG thô được cho là làm cạn kiệt tế bào T trong vòng 24 giờ

sau sử dụng, do đó giảm xuất hiện của các cytokine gây viêm, giảm điều biến các phân tử gây bám dính và các chất trung gian hóa học phản ứng. Những chất này có vai trò vô cùng quan trọng trong gây ra tổn thương thiếu máu - tái cấu trúc cục bộ; ATG thô được sử dụng trước khi tái tưới máu có thể làm giảm tỷ lệ bị chậm phục hồi chức năng thận ghép, cho phép dùng corticoid và giảm thiểu liều các chất ức chế calcineurin [7].

Kháng thể kháng tế bào tuyến ức thô (Rabbit Antithymocyte globulin, Rabbit-ATG) là một kháng thể đa dòng của thô được sử dụng để điều trị dẫn nhập làm giảm đáp ứng miễn dịch của người nhận, dự phòng thải ghép cấp. ATG thô có đặc điểm và khả năng điều hòa miễn dịch, được sản xuất bằng cách sử dụng tế bào người để tạo miễn dịch cho thô [8]. Hiện nay, ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về kết quả sử dụng ATG thô dẫn nhập trong ghép thận nên chúng tôi tiến hành nghiên cứu hồi cứu này với mục tiêu: *Nghiên cứu hiệu quả và tính an toàn của antithymocyte globulin (ATG) sử dụng dẫn*

nhập ở bệnh nhân ghép thận tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

## 2. Đối tượng và phương pháp

### 2.1. Đối tượng

Đối tượng gồm 8 người được ghép thận (6 từ người cho sống, 2 từ người cho chết não) được điều trị dẫn nhập bằng ATG tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 trong thời gian từ năm 2017 - 2019 do có nguy cơ thải ghép cao theo khuyến cáo của Hội Ghép tạng Việt Nam [1].

### 2.2. Phương pháp

Nghiên cứu hồi cứu, mô tả trên các bệnh nhân ghép thận được điều trị dẫn nhập bằng ATG thỏ, tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Chúng tôi đánh giá hiệu quả, sự an toàn của ATG thỏ trong việc dự phòng thải ghép cấp, các biến cố sau ghép thận. Tất cả quy trình đã được phê duyệt bởi ủy ban đạo đức của Bệnh viện từ trước khi nghiên cứu bắt đầu theo các thông số sau: Tuổi, loại thuốc dẫn nhập, tương hợp nhóm máu, hòa hợp HLA, độ chéo, tình trạng miễn dịch của người nhận (% PRA), số lần ghép thận, hiến thận từ người cho sống hay người cho chết não.

Bệnh nhân được điều trị dẫn nhập ATG thỏ theo hướng dẫn của Hội Ghép tạng Việt Nam 2017 [1] và Hội Ghép tạng Bắc Mỹ [11] (1 - 1,5mg/kg/ ngày trong 5 ngày), truyền tĩnh mạch trung tâm bắt đầu 2 giờ sau Solu-medrol, trước khi mở kẹp mạch máu), truyền chậm trên 6 giờ, pha với natri chlorid 0,9% 500ml [1], [9], [11]. Methylprednisolone được sử dụng trong 5 ngày như sau: Truyền tĩnh mạch (liều bolus) 250mg ngày phẫu thuật, sau đó 125mg/1 ngày từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 5. Thuốc uống prednisolon được sử dụng trong trường hợp uống điều trị được dung nạp và liều lượng 20mg/1 ngày trong tháng đầu, sau đó, giảm dần liều 2,5 - 5mg mỗi tháng đến 4mg/1 ngày. Ngừng corticosteroid sau 1 năm. Ngoài ra, mycophenolate mofetil (cellcept) liều 2g/1 ngày. Tháng 2 - tháng 6: 1,5g MMF/ngày,

chia 2 lần. Sau 6 tháng liều dùng 1 - 1,5g/ngày, chỉnh liều tùy thuộc vào tình trạng của bệnh nhân [1].

Điều trị duy trì ức chế miễn dịch đã được bắt đầu vào trước ngày phẫu thuật, bao gồm tacrolimus ở mức 0,1 đến 0,2mg/kg/ngày, đặt được nồng độ trong máu từ 6 đến 12ng/mL trong thời gian 3 tháng đầu. Dự phòng cytomegalovirus bao gồm 800mg/ngày aciclovir trong 3 đến 6 tháng tùy theo tình trạng không phù hợp của bệnh nhân trước khi cấy ghép. Dự phòng viêm phổi do *Pneumocystis carinii* được dùng thường xuyên trong 9 tháng với trimethoprim/sulfamethoxazole 1 viên mỗi ngày.

Sự sống sót của bệnh nhân và mảnh ghép được đánh giá cho đến thời điểm hiện tại (tháng 10/2019). Hiệu quả được đánh giá bằng cách đánh giá xét nghiệm chức năng thận sau ghép và chức năng ghép chậm hồi phục, được định nghĩa là cần lọc máu trong tuần đầu tiên sau ghép. An toàn được đánh giá bằng cách đánh giá nhiễm cytomegalovirus, viêm phổi, rối loạn hệ thần kinh, lymphocele, khối u ác tính và các thông số huyết học (ví dụ, thiếu máu, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu). Khi số lượng tiểu cầu giảm xuống 80G/L và bạch cầu (WBC) giảm xuống 2,5G/L, liều ATG sẽ giảm 50%. Nếu số lượng tiểu cầu dưới 50G/L hoặc bạch cầu < 2G/L, sẽ ngừng sử dụng ATG.

### 2.3. Xử lý số liệu

Các biến định tính được thể hiện dưới dạng tỷ lệ phần trăm. Các biến định lượng liên tục được trình bày dưới dạng số trung bình (Mean)  $\pm$  độ lệch chuẩn (SD).

Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa ở  $p < 0,05$ . Tất cả các phân tích thống kê đã được thực hiện bằng phần mềm SPSS 22.0.

### 2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu này đảm bảo tất cả những quy định về y đức của nghiên cứu y học, sự chấp thuận của Hội đồng y đức bệnh viện, sự đồng ý của các bệnh nhân.

## 3. Kết quả

**Bảng 1. Đặc điểm chung**

| Các thông số                  | Nhóm nghiên cứu (n = 8)   |
|-------------------------------|---------------------------|
| Tuổi (năm, $\bar{X} \pm SD$ ) | 53,1 $\pm$ 10,9 (35 - 63) |
| Giới (n, %)                   |                           |
| Nam                           | 7 (87,5%)                 |
| Nữ                            | 1 (12,5%)                 |
| Loại ghép thận (n, %)         |                           |
| Từ người cho chết não         | 2 (25%)                   |
| Từ người cho sống             | 6 (75%)                   |

**Bảng 1. Đặc điểm chung (Tiếp theo)**

| Các thông số                                                  | Nhóm nghiên cứu (n = 8)     |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Lần ghép thứ (n, %)                                           |                             |
| Lần ghép đầu tiên                                             | 8 (100%)                    |
| Lần ghép sau                                                  | 0 (0%)                      |
| Nguyên nhân suy thận, ghép thân (n, %)                        |                             |
| Viêm cầu thận mạn (n, %)                                      | 7 (87,5%)                   |
| Viêm khe thận mạn                                             | 1 (12,5%)                   |
| Khác                                                          | 0                           |
| Liều ATG:                                                     |                             |
| Trung bình ngày                                               | 1mg/kg/1 ngày               |
| Tổng liều                                                     | 5,36 $\pm$ 0,65mg/kg        |
| Các yếu tố của ghép thận                                      |                             |
| Không tương hợp nhóm máu (n, %)                               | 4 (50%)                     |
| Không tương hợp HLA 5 - 6 cặp (n, %)                          | 4 (50%)                     |
| Phản ứng chéo (+) (n, %)                                      | 0                           |
| Điều trị trước ghép                                           |                             |
| Lọc máu (n, %)                                                | 6 (75%)                     |
| Lọc màng bụng (n, %)                                          | 1 (12,5%)                   |
| Chưa điều trị thay thế (n, %)                                 | 1 (12,5%)                   |
| Thời gian lọc máu trung bình (tháng)                          | 28,3 $\pm$ 15,2 (2 - 120)   |
| Thời gian theo dõi trung bình (tháng)                         | 16,6 $\pm$ 8,4 (1,6 - 25,5) |
| Creatinine sau cùng trước ghép (mcmol/L) ( $\bar{X} \pm SD$ ) | 771,3 $\pm$ 203,1           |
| Ure sau cùng trước ghép (mmol/L) ( $\bar{X} \pm SD$ )         | 20,0 $\pm$ 5,8              |

**Nhận xét:** Tuổi trung bình của nhóm dùng ATG là: 53,1  $\pm$  10,9 (35 - 63) (năm). Giới nam chiếm đa số: 7/8 (87,5%). 2 trường hợp được ghép từ người cho chết não (25%), 6 trường hợp từ người cho sống (75%). Tất cả các BN đều là ghép lần đầu. Liều ATG trung bình ngày là 1mg/kg/1 ngày. Có 5 cặp không tương hợp nhóm máu (50%), 5 cặp không tương hợp HLA 5 - 6 cặp (50%). Điều trị trước ghép: 6 BN lọc máu (75%) với thời gian lọc máu trung bình là 28,3 tháng, có 1 BN lọc màng bụng và 1 BN chưa điều trị thay thế.

**Bảng 2. Hiệu quả sau ghép 1 năm**

| Các thông số                                      | Nhóm nghiên cứu (n = 8) | p              |
|---------------------------------------------------|-------------------------|----------------|
| Chậm chức năng thận ghép (n, %)                   | 0                       |                |
| Creatinine $\mu\text{mol/L}$ ( $\bar{X} \pm SD$ ) |                         | p<0,05 (ANOVA) |

|                                           |               |  |
|-------------------------------------------|---------------|--|
| Trước ghép (n = 8)                        | 771,3 ± 203,1 |  |
| 1 tuần sau ghép (n = 8)                   | 139,4 ± 98,5  |  |
| 1 tháng sau ghép (n = 8)                  | 127,6 ± 36,1  |  |
| 1 năm sau ghép (n = 6)                    | 115,3 ± 11,3  |  |
| Hiện tại (n = 6)                          | 102,3 ± 11,9  |  |
| Thải ghép qua trung gian kháng thể (n, %) | 0             |  |
| Thải ghép tế bào cấp tính (n, %)          | 0             |  |
| Tỷ lệ sống còn của thận ghép (n, %)       | 8 (100)       |  |

**Bảng 2. Hiệu quả sau ghép 1 năm (Tiếp theo)**

| Các thông số                        | Nhóm nghiên cứu (n = 8) | p |
|-------------------------------------|-------------------------|---|
| Tỷ lệ sống còn của bệnh nhân (n, %) | 8 (100)                 |   |
| Nhiễm khuẩn tiết niệu (n, %)        | 1 (12,5)                |   |
| Nhiễm khuẩn CMV (n, %)              | 0                       |   |
| Biến chứng thần kinh (n, %)         | 0                       |   |
| Bệnh lý ác tính (n, %)              | 0                       |   |
| Giảm tế bào lympho (n, %)           | 1 (12,5%)               |   |

Nhận xét về kết quả sau ghép 1 năm:

Không có trường hợp dùng ATG nào bị chậm chức năng thận ghép.

Creatinin sau ghép đạt được mục tiêu ghép thận, với creatinin trung bình sau ghép 1 tháng là  $127,6 \pm 36,1 \mu\text{mol/L}$  và sau 1 năm là  $102,3 \pm 11,9 \mu\text{mol/L}$ .

Tỷ lệ sống còn của bệnh nhân và của thận ghép đều đạt 100%.

Biến chứng chỉ gặp 1 BN nhiễm khuẩn tiết niệu, sau đó nhiễm khuẩn huyết, bội nhiễm phổi (12,5%), 1 BN có giảm tế bào lympho (12,5%).

Không có trường hợp nào bị biến chứng nhiễm CMV, thần kinh, bệnh lý ác tính.

#### 4. Bàn luận

Đặc điểm nhóm bệnh nhân suy thận trong nghiên cứu của chúng tôi với tuổi trung bình:  $53,1 \pm 10,9$  (35 - 63), cao hơn nhóm nghiên cứu của Lê Nguyên Vũ (38 BN,  $38,4 \pm 12,06$  (18 - 60) tuổi), nhưng gần tương đồng với nhóm nghiên cứu của Federico Cicora và cộng sự (n = 23, tuổi  $49,35 \pm 15,47$ ) [2], [3]. Nhóm nghiên cứu của

chúng tôi đa phần là nam (87,5%), cũng tương đồng với nhóm nghiên cứu của Lê Nguyên Vũ, nam: 26 BN (68,42%), nữ: 12BN (31,58%). Sự khác biệt về tuổi do cả 2 nghiên cứu đều chọn mẫu thuận tiện, chỉ có khác biệt là nhóm của chúng tôi chỉ chọn những BN nguy cơ cao được sử dụng ATG, nhóm của Lê Nguyên Vũ chỉ chọn những cặp ghép từ người cho chết não [2].

Nhóm nghiên cứu của chúng tôi có 2 trường hợp được ghép từ người cho chết não (25%), 6 từ người cho sống (75%). Tỷ lệ ghép từ người cho chết não của chúng tôi (25%) khác biệt với kết quả nghiên cứu của Federico Cicora và cộng sự trên 23 BN dùng ATG với ghép từ người cho chết não 22 BN (95,6%), còn ghép từ người cho sống 1 BN (4,4%) [3]. Sự khác biệt này do đa phần ghép thận ở châu Âu, châu Mỹ là từ người cho chết não, còn ở Việt Nam chủ yếu từ người cho sống. Chúng tôi sử dụng ATG vì các cặp có nguy cơ cao chủ yếu là do khác biệt nhóm máu và tương hợp HLA thấp, trong đó cũng có 2 cặp ghép từ người cho chết não, còn nghiên cứu của Federico Cicora nguy cơ cao vì ghép thận từ người cho chết não [3].

Về nguyên nhân suy thận trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, chủ yếu là do viêm cầu thận mạn (7 BN, 87,5%), chỉ có 1 BN do viêm khe thận mạn (12,5%). Kết quả này cũng gần tương đồng với kết quả của Lê Nguyên Vũ, với 76,68% BN bị viêm cầu thận mạn, 23,32% do sỏi thận đường, viêm khe thận và các bệnh thận khác [2].

Theo khuyến cáo của Hội Ghép thận Mỹ, Châu Âu cũng như Hội Ghép tạng Việt Nam, điều trị dẫn nhập với các tác nhân kháng tế bào lympho T là khuyến cáo 2B được lựa chọn trong ghép thận với các cặp ghép có nguy cơ cao. Tuy vậy có sự khác biệt với liều hàng ngày từ 1 - 1,5mg/kg/1 ngày, trong 3 - 7 ngày [1], [9], [11]. Trong nghiên cứu hồi cứu này, chúng tôi sử dụng phác đồ của Hội Ghép tạng Bắc Mỹ, Hội Ghép tạng Việt Nam và Bệnh viện Erasme với liều khởi đầu trung bình là 1mg/1 ngày, trong 5 ngày, điều chỉnh liều theo CD3, bạch cầu và tiểu cầu. Liều hiệu chỉnh ATG sẽ kê vào buổi chiều sau khi biết được kết quả của CD3 buổi sáng. Nếu giảm bạch cầu (BC < 3000/Pl), giảm/dừng

ATG trong khi vẫn duy trì tacrolimus và MMF. Nếu CD3 > 50/ml: Tăng liều ATG thêm 25mg, nếu CD3 < 50/ml: Liều ATG không đổi. Với phác đồ khởi đầu liều thấp từ 1mg/kg/ngày như vậy, cả 8 BN của chúng tôi đạt được hiệu quả dự phòng thải ghép cấp, lại hạn chế tác dụng phụ nhất là nhiễm khuẩn của ATG liều cao. Không thấy các trường hợp biến chứng như chức năng ghép phục hồi chậm, thải ghép tế bào cấp tính và thải ghép qua trung gian kháng thể ở những người nhận ghép thận được điều trị dẫn nhập bằng ATG thấp. Nghiên cứu của chúng tôi trên 8 BN dùng dẫn nhập ATG không gặp trường hợp nào bị nhiễm cytomegalovirus, rối loạn hệ thống thần kinh, bị bệnh lý ác tính. Nhiễm trùng đường tiết niệu gặp ở 1 trường hợp. Về kết quả huyết học, sự khác biệt đáng kể duy nhất giữa các nhóm là số lượng WBC ở tháng thứ 1. Tỷ lệ tử vong ở cả nhóm nghiên cứu 8 BN là 0%.

Kết quả của chúng tôi cũng có một số khác biệt với kết quả nghiên cứu của Federico và cộng sự như sau:

**Bảng 3. Kết quả nghiên cứu của Federico và cộng sự [3]**

| Các thông số                                | Nhóm nghiên cứu Federico (n = 23) | Nhóm nghiên cứu tại Bệnh viện TWQĐ 108 (n = 8) | p     |
|---------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|-------|
| Chậm chức năng thận ghép (n, %)             | 0                                 | 0                                              | -     |
| Thải ghép qua trung gian kháng thể (n, %)   | 1 (4,3)                           | 0                                              | -     |
| Thải ghép tế bào cấp tính (n, %)            | 4 (17)                            | 0                                              | -     |
| Tỷ lệ sống còn của thận ghép (n, %)         | 22 (96)                           | 8 (100)                                        | >0,05 |
| Tỷ lệ sống còn của bệnh nhân (n, %)         | 22 (96)                           | 8 (100)                                        | >0,05 |
| Nhiễm khuẩn (tiết niệu, huyết, phổi) (n, %) | 11 (48)                           | 1 (12,5)                                       | <0,05 |
| Nhiễm khuẩn CMV (n, %)                      | 1 (4,3)                           | 0                                              | -     |
| Biến chứng thần kinh (n, %)                 | 2 (8,7)                           | 0                                              | -     |
| Bệnh lý ác tính (n, %)                      | 0                                 | 0                                              | -     |
| Giảm tế bào lympho (n, %)                   | 1 (4,3)                           | 1 (12,5)                                       | >0,05 |

Lý giải cho sự khác biệt về tỷ lệ các biến chứng này, chúng tôi cho rằng có 2 lý do có khả năng liên quan nhất: Nhóm nghiên cứu của

Federico đa phần là người cho chết não (22 BN, 95,6%), liều trung bình ATG cao hơn nhóm của

chúng tôi với 1,5mg/kg/1 ngày nên có nhiều biến chứng sau ghép hơn [3].

Tuy nhiên, cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi quá nhỏ để kết luận về vấn đề này nên cần thêm các nghiên cứu trong tương lai ở người Việt Nam về liều khuyến cáo ATG thổ chính xác đối với bệnh nhân ghép có nguy cơ cao. Dựa trên các khuyến nghị trong tài liệu, kết quả an toàn và hiệu quả là có thể với liều ATG từ 1 - ≤ 1,5mg/kg/ngày. Trong nghiên cứu của chúng tôi, liều lượng trung bình của loại thuốc này nằm trong các giá trị đã được các nhà sản xuất khuyến nghị.

Kết quả của chúng tôi có 1 trường hợp giảm số lượng bạch cầu ở trong tháng thứ nhất, nhưng không liên quan đến 1 trường hợp nhiễm trùng tiết niệu, sau đó biến chứng bội nhiễm phổi, nhiễm khuẩn huyết, khỏi sau dùng kháng sinh mạnh, phổ rộng. Bạch cầu cũng tự về bình thường chưa cần can thiệp điều trị.

Hiện nay, nhiều trung tâm ghép tạng thường hạn chế sử dụng ATG thổ cho các BN nhận thận do e ngại nguy cơ bội nhiễm cao, cũng như vì gánh nặng chi phí. Do đó, sẽ có ý nghĩa thực tiễn và khoa học khi kiểm tra thêm sự khác biệt về hiệu quả lâm sàng giữa các loại thuốc dẫn nhập khác nhau và để đánh giá chi phí liên quan đến việc chọn một loại thuốc này so với loại thuốc kia. Ngoài ra, cần nghiên cứu thêm với các lần theo dõi dài hơn để đánh giá các kết quả như bệnh ác tính và rối loạn tế bào lympho sau khi ghép, và để điều tra làm thế nào các tác nhân này hoạt động thông qua sự suy giảm tế bào lympho. Điều quan trọng cần lưu ý là thời gian điều trị dẫn nhập ngắn (5 ngày), liều thấp (1mg/kg/1 ngày) được trong nghiên cứu của chúng tôi có thể đã đóng một vai trò trong việc ít nguy cơ giảm số lượng tế bào lympho.

Chúng tôi thừa nhận những hạn chế nghiêm trọng của nghiên cứu của mình, bao gồm số lượng nhỏ bệnh nhân, thời gian theo dõi ngắn và thiết kế hồi cứu không cho phép chúng tôi kiểm soát các biến và sai lệch gây nhiễu; vì lý do này,

mục tiêu chỉ đơn thuần là mô tả kinh nghiệm của chúng tôi trong việc sử dụng ATG thổ như một liệu pháp dẫn nhập ở 8 bệnh nhân ghép thận nguy cơ thải ghép cao.

## 5. Kết luận

Tóm lại, sử dụng dẫn nhập ATG thổ ở những bệnh nhân ghép thận tại bệnh viện của chúng tôi cho thấy sự an toàn và hiệu quả của ATG thổ. Bởi vì thuốc này chưa được sử dụng rộng rãi trong ghép thận ở Việt Nam, nên những phát hiện ban đầu của chúng tôi cần được xác nhận bằng các thử nghiệm lâm sàng với cỡ mẫu lớn hơn để xác định chiến lược hiệu quả nhất cho liệu pháp dẫn nhập.

## Tài liệu tham khảo

1. Phạm Gia Khánh, Trần Đình Long, Trần Ngọc Sinh, Bùi Đức Phú và cộng sự (2017) *Thái ghép cấp, hướng dẫn ghép thận Việt Nam*. Nhà xuất bản Y học, Thành phố Hồ Chí Minh, tr. 125-129.
2. Lê Nguyên Vũ, Hoàng Long, Nguyễn Tiến Quyết (2013) *Đánh giá qui trình và kết quả ghép thận từ người cho chết não tại Bệnh viện Việt Đức*. Tạp chí Nghiên cứu Y học, 83(3), tr. 80-87.
3. Federico C, Fernando M, Marta P, Javier R (2013) *Clinical experience with thymoglobulin and antithymocyte globulin-fresenius as induction therapy in renal transplant patients: A retrospective study*. Exp Clin Transplant. 11(5): 418-422.
4. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D (2006) *Thymoglobulin induction study group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation*. N Engl J Med 355(19): 1967-1977.
5. Gavela Martínez E, Sancho Calabuig A, Escudero Quesada V et al (2008) *Induction treatment with low-dose thymoglobulin or basiliximab in renal transplants from older donors*. Transplant Proc 40(9): 2900-2902.
6. Gaber AO, Matas AJ, Henry ML et al (2012) *Antithymocyte globulin induction in living donor*

- renal transplant recipients: Final report of the TAILOR registry*. Transplantation 94(4): 331-337.
7. Gurk-Turner C, Airee R, Philosophie B, Kukuruga D, Drachenberg C, Haririan A (2008) *Thymoglobulin dose optimization for induction therapy in high risk kidney transplant recipients*. Transplantation 85(10): 1425-1430.
  8. Urbanova M, Brabcova I, Girmanova E, Zelezny F, Viklicky O (2012) *Differential regulation of the nuclear factor- $\kappa$ B pathway by rabbit antithymocyte globulins in kidney transplantation*. Transplantation 93(6): 589-596.
  9. Goggins WC, Pascual MA, Powelson JA et al (2003) *A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients*. Transplantation 76(5): 798-802.
  10. Peddi VR, Bryant M, Roy-Chaudhury P, Woodle ES, First MR (2002) *Safety, efficacy, and cost analysis of thymoglobulin induction therapy with intermittent dosing based on CD3+ lymphocyte counts in kidney and kidney pancreas transplant recipients*. Transplantation 73(9): 1514-1518.
  11. Hardinger KL (2006) *Rabbit antithymocyte globulin induction therapy in adult renal transplantation*. Pharmacotherapy 26(12): 1771-1783.