

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN TẤT ĐẠT

CÁC THAY ĐỔI TIM MẠCH - CHUYỂN HÓA
TRÊN BỆNH NHÂN SAU GHÉP THẬN

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH, NĂM 2024

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN TẤT ĐẠT

CÁC THAY ĐỔI TIM MẠCH - CHUYỂN HÓA
TRÊN BỆNH NHÂN SAU GHÉP THẬN

NGÀNH: NỘI KHOA

MÃ SỐ: 9720107

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

- PGS.TS. HỒ HUỖNH QUANG TRÍ
- PGS.TS. HOÀNG VĂN SỸ

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH, NĂM 2024

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 công bố trong bất kỳ một công trình nào khác. Nếu có gì sai sót, tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm.

Tác giả

Nguyễn Tất Đạt

MỤC LỤC

Trang

Trang phụ bìa

Lời cam đoan

Danh mục chữ viết tắt và đối chiếu thuật ngữ Anh – Việt i

Danh mục bảng..... iv

Danh mục biểu đồ, sơ đồ.....viii

Danh mục hình ix

ĐẶT VẤN ĐỀ 1

Chương 1: TỔNG QUAN..... 4

1.1. Mở đầu 4

1.2. Thay đổi về một số yếu tố nguy cơ chuyển hóa: tăng huyết áp, BMI, đái tháo đường, rối loạn lipid máu sau ghép thận 7

1.3. Thay đổi cấu trúc và chức năng tim sau ghép thận..... 22

1.4. Ảnh hưởng điều trị ức chế miễn dịch lên thay đổi tim mạch – chuyển hóa 33

1.5. Các nghiên cứu trong và ngoài nước 38

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU..... 41

2.1. Thiết kế nghiên cứu..... 41

2.2. Đối tượng nghiên cứu..... 41

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu..... 41

2.4. Cỡ mẫu 41

2.5. Các biến số nghiên cứu 42

2.6. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu..... 44

2.7. Quy trình nghiên cứu 50

2.8. Phương pháp phân tích số liệu.....	51
2.9. Đạo đức trong nghiên cứu.....	53
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	54
3.1. Đặc điểm chung.....	54
3.2. Thay đổi về một số yếu tố nguy cơ chuyển hóa: tăng huyết áp, BMI, đái tháo đường, rối loạn lipid máu sau ghép thận.....	66
3.3. Thay đổi hình thái và chức năng thất trái trước và sau ghép thận trên siêu âm tim.....	81
Chương 4: BÀN LUẬN.....	96
4.1. Đặc điểm chung.....	96
4.2. Thay đổi về một số yếu tố nguy cơ chuyển hóa: tăng huyết áp, BMI, đái tháo đường, rối loạn lipid máu sau ghép thận.....	100
4.3. Thay đổi hình thái và chức năng thất trái trên siêu âm tim trước và sau ghép thận.....	115
HẠNH CHẾ ĐỀ TÀI.....	130
KẾT LUẬN.....	131
KIẾN NGHỊ.....	133
DANH MỤC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	
1: Thuộc ực chế miễn dịch sau ghép thận	
2: Phiếu thu thập số liệu nghiên cứu	
3: Giấy chấp thuận của Hội đồng đạo đức	
4: Danh sách bệnh nhân	

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT VÀ ĐỐI CHIẾU THUẬT NGỮ ANH – VIỆT

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
BN		Bệnh nhân
BMI	Body Mass Index	Chỉ số khối cơ thể
BTMGĐC		Bệnh thận mạn giai đoạn cuối
BVCR		Bệnh viện Chợ Rẫy
CMV	Cytomegalovirus	
CNI	Calcineurin inhibitor	Ức chế calcineurin
ĐTĐMKP		Đái tháo đường mới khởi phát
EF	Ejection fraction	Phân suất tống máu
FGF23	Fibroblast Growth Factor 23	Yếu tố tăng trưởng nguyên bào xơ 23
GFR	Glomerular filtration rate	Độ lọc cầu thận
GLP1a	glucagon-like peptide 1 receptor agonist	Đồng vận thụ thể peptide 1 giống glucagon
HATTh		Huyết áp tâm thu
HATTr		Huyết áp tâm trương
Hct	Hematocrit	
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol	Lipoprotein tỉ trọng cao
HGB	Hemoglobin	
HLA	Human leucocyte antigen	Kháng nguyên bạch cầu người

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
IVSD	Interventricular septal end diastole	Độ dày vách liên thất cuối tâm trương
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol	Lipoprotein tỉ trọng thấp
LVDD	Left ventricular end-diastolic diameter	Đường kính cuối tâm trương thất trái
LVDS	Left ventricular end-systolic diameter	Đường kính cuối tâm thu thất trái
LVMi	Left ventricular mass index	Chỉ số khối lượng cơ thất trái
LVPWD	The end-diastolic left ventricular posterior wall thickness	Độ dày thành sau thất trái cuối tâm trương
MMF	Mycophenolate mofetil	
MPA	Mycophenolate sodium	
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin inhibitor	Ức chế mục tiêu Rapamycin ở động vật có vú
PAPS	Pulmonary artery systolic pressure	Áp lực tâm thu động mạch phổi
PĐTT		Phì đại thất trái
PT		Phẫu thuật
RLCNTT		Rối loạn chức năng tâm thu
RNCNTTr		Rối loạn chức năng tâm trương
RWT	Relative Wall Thickness	Độ dày thành tương đối

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
SGLT2i	sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor	ức chế kênh đồng vận chuyển natri – glucose 2
TGC		Thải ghép cấp
THA		Tăng huyết áp
UCMD		Ức chế miễn dịch
VLDL	Very Low Density Lipoprotein	Lipoprotein tỉ trọng cực thấp

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Tóm tắt các định nghĩa và tần suất tăng huyết áp ở BN ghép thận qua các nghiên cứu.....	8
Bảng 1.2. Định nghĩa hội chứng chuyển hoá.....	16
Bảng 1.3. Các yếu tố nguy cơ của rối loạn lipid máu sau ghép thận.....	20
Bảng 1.4. Ảnh hưởng các thuốc ức chế miễn dịch đối với lipid máu.....	36
Bảng 2.1. Bảng tính cỡ mẫu theo từng mục tiêu.....	42
Bảng 2.2. Định nghĩa các biến trong nghiên cứu.....	42
Bảng 2.3. Phân độ THA theo khuyến cáo của phân hội tăng huyết áp - Hội tim mạch học Việt Nam (VSH/VNHA) về chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp Hội Tim Mạch học Việt Nam 2022	46
Bảng 3.1. Đặc điểm BN nghiên cứu	54
Bảng 3.2. Thời gian phát hiện bệnh thận mạn và lọc máu (tháng).....	55
Bảng 3.3. Phân loại BMI trước ghép theo thời gian phát hiện bệnh thận mạn	56
Bảng 3.4. Phân loại BMI trước ghép theo thời gian lọc máu	56
Bảng 3.5. Tần số tim trước và sau ghép thận.....	57
Bảng 3.6. Thay đổi tần số tim trước và sau ghép thận theo thời gian phát hiện bệnh thận mạn	58
Bảng 3.7. Thay đổi tần số tim trước và sau ghép thận theo thời gian lọc máu	58
Bảng 3.8. Thay đổi HgB và Hct trước và sau ghép thận	59
Bảng 3.9. So sánh các tình trạng chức năng gan, thận trước và sau ghép thận	60
Bảng 3.10. Thay đổi sinh hóa và tế bào nước tiểu sau ghép thận.....	61
Bảng 3.11. Số loại thuốc điều trị tăng huyết áp trước và sau ghép thận.....	61

Bảng 3.12. Đặc điểm thuốc điều trị rối loạn lipid máu trước và sau ghép thận	62
Bảng 3.13. Đặc điểm thuốc điều trị đái tháo đường trước và sau ghép thận.	62
Bảng 3.14. Đặc điểm sử dụng thuốc chống thải ghép	63
Bảng 3.15. Nồng độ thuốc chống thải ghép nhóm ức chế calcineurin trong thời gian theo dõi sau ghép.....	64
Bảng 3.16. Chỉ số huyết áp nền theo thời gian phát hiện bệnh thận mạn và thời gian lọc máu	66
Bảng 3.17. Huyết áp trước và sau ghép thận	66
Bảng 3.18. Tỷ lệ THA trước và sau ghép thận	69
Bảng 3.19. Tỷ lệ THA hồi phục và THA khởi phát sau ghép 5 năm	69
Bảng 3.20: Yếu tố liên quan đến THA hồi phục sau ghép 5 năm	70
Bảng 3.21: Yếu tố liên quan đến THA khởi phát sau ghép 5 năm	71
Bảng 3.22. Thay đổi huyết áp tâm thu theo nhóm điều trị trước và sau ghép từ 3 thuốc huyết áp trở lên.....	72
Bảng 3.23. Thay đổi huyết áp tâm trương theo nhóm điều trị trước và sau ghép từ 3 thuốc huyết áp trở lên	72
Bảng 3.24. Thay đổi huyết áp tâm thu trước và sau ghép thận theo nhóm thuốc CNI.....	73
Bảng 3.25. Thay đổi huyết áp tâm trương trước và sau ghép thận theo nhóm thuốc CNI	73
Bảng 3.26. Phân loại BMI trước và sau ghép thận	74
Bảng 3.27. Sự khác biệt BMI giữa 2 nhóm CNI trước và sau ghép thận	74
Bảng 3.28. Thay đổi đường huyết đói ghép thận.....	75
Bảng 3.29. Thay đổi về đường huyết trước và sau ghép thận theo nhóm CNI	75

Bảng 3.30. Các yếu tố nền làm tăng nguy cơ mắc đái tháo đường mới khởi phát sau ghép thận.....	77
Bảng 3.31. Các thay đổi lipid máu trước và sau ghép thận	78
Bảng 3.32. Tỷ lệ rối loạn lipid máu trước và sau ghép thận.....	79
Bảng 3.33. Thay đổi về lipid máu sau ghép thận theo nhóm CNI.....	80
Bảng 3.34. Đặc điểm hình thái thất trái trước ghép thận	81
Bảng 3.35. Tỷ lệ phì đại thất trái trên siêu âm tim trước ghép thận theo nhóm điều trị trước ghép từ 3 loại thuốc huyết áp trở lên	82
Bảng 3.36. Thay đổi phân suất tống máu và áp lực động mạch phổi trước ghép thận.....	82
Bảng 3.37. Thay đổi hình thái thất trái trên siêu âm tim trước và sau ghép thận	83
Bảng 3.38. Thay đổi tình trạng phì đại thất trái trên siêu âm tim trước và sau ghép thận (tỷ lệ%).....	83
Bảng 3.39. Sự khác biệt tỷ lệ phì đại thất trái giữa 2 nhóm CNI tại các thời điểm trước và sau ghép	85
Bảng 3.40. Sự thoái triển phì đại thất trái trước và sau ghép thận.....	85
Bảng 3.41. Các yếu tố liên quan đến thoái triển phì đại thất trái.....	86
Bảng 3.42. Thay đổi phân suất tống máu thất trái và áp lực động mạch phổi tâm thu trước và sau ghép thận	87
Bảng 3.43. Sự khác biệt phân suất tống máu và chỉ số khối lượng cơ thất trái giữa 2 nhóm CNI tại các thời điểm trước và sau ghép	87
Bảng 3.44. Tỷ lệ tử vong, mất chức năng thận ghép	88
Bảng 3.45. Tỷ lệ tích lũy của tử vong, mất thận ghép và sống còn không mất thận ghép theo thời gian.....	90
Bảng 3.46. Các yếu tố nền liên quan tử vong do mọi nguyên nhân	91

Bảng 3.47. Các yếu tố liên quan tử vong do mọi nguyên nhân trên 140 BN có đủ chỉ số cấu trúc và chức năng thất trái trên siêu âm tim trước và sau ghép	92
Bảng 3.48. Các yếu tố nền liên quan đến tử vong hoặc mất chức năng thận ghép	93
Bảng 4.1. So sánh huyết áp trước ghép thận với các tác giả khác.....	100
Bảng 4.2. So sánh thay đổi huyết áp trước và sau ghép thận với các tác giả	101
Bảng 4.3. So sánh tỉ lệ PĐTT trước ghép với các tác giả khác	116
Bảng 4.4. So sánh thay đổi đường kính cuối tâm trương thất trái	119
Bảng 4.5. So sánh thay đổi độ dày thì tâm trương của vách liên thất và thành sau thất trái trước và sau ghép thận với các tác giả	120
Bảng 4.6. So sánh sự thay đổi chỉ số khối lượng cơ thất trái (LVMI) với các tác giả khác	121
Bảng 4.7. So sánh sự thay đổi áp lực động mạch phổi với các tác giả khác	123
Bảng 4.8. So sánh phân suất tổng máu với các tác giả	124

DANH MỤC BIỂU ĐỒ, SƠ ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Nồng độ Tacrolimus (ng/mL) trong thời gian theo dõi 3 tháng, 1 năm, 3 năm và 5 năm	64
Biểu đồ 3.2. Nồng độ cyclosporine (ng/mL) trong thời gian theo dõi 3 tháng, 1 năm, 3 năm và 5 năm	65
Biểu đồ 3.3. So sánh huyết áp tâm thu trước và sau ghép thận	67
Biểu đồ 3.4. So sánh huyết áp tâm trương trước và sau ghép thận.....	68
Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ đái tháo đường trước ghép – đái tháo đường khởi phát sau ghép thận	76
Biểu đồ 3.6. Thay đổi đường kính tâm trương thất trái trước và sau ghép thận	84
Biểu đồ 3.7. Thay đổi đường kính tâm thu thất trái trước và sau ghép thận. .	84
Biểu đồ 3.8. Thay đổi chỉ số khối lượng cơ thất trái trước và sau ghép thận. .	85
Biểu đồ 3.9. Các nguyên nhân gây tử vong	88
Biểu đồ 3.10. Biểu đồ tỷ lệ sống còn theo thời gian.....	89
Biểu đồ 3.11. Biểu đồ tỷ lệ mất chức năng thận ghép theo thời gian.....	90
 Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu	 50

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Phân loại tăng huyết áp sau ghép thận.....	9
Hình 1.2. Nguyên nhân gây tăng huyết áp sau ghép thận theo thời gian	13
Hình 1.3. Các yếu tố nguy cơ tim và kết cục tim mạch sau ghép thận.....	24
Hình 1.4. Diễn tiến phân suất tống máu thất trái (Hình A) và phì đại thất trái (Hình B) dựa trên siêu âm tim trước và sau ghép thận 6 – 12 tháng.....	31
Hình 2.1. Phương pháp đo trên siêu âm M-mode theo hội siêu âm Hoa Kỳ..	48
Hình 2.2. Đo hình thái thất trái qua siêu âm M-mode	49

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay, ghép thận được xem là phương pháp điều trị thay thế thận cho những bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối tích cực và kinh tế nhất, hiệu quả hơn so với thận nhân tạo, không những thay thế chức năng bài tiết mà còn hồi phục chức năng nội tiết của thận, mang lại sự cải thiện rõ về chất lượng sống cho bệnh nhân. Kỹ thuật ghép thận ngày càng phát triển và được áp dụng rộng rãi hơn nhờ các tiến bộ trong việc tuyển chọn bệnh nhân và điều trị ức chế miễn dịch.¹

So với dân số nói chung, người được ghép thận có nguy cơ mắc bệnh và tử vong cao hơn, phần lớn là do bệnh lý tim mạch. Mặc dù tỉ lệ tử vong do tim mạch được cải thiện hơn ở những người nhận thận ghép so với những người đang được chạy thận nhân tạo², biến cố tim mạch vẫn là một vấn đề nổi bật. Báo cáo năm 2020 của ANZDATA (The Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry – Cơ quan đăng ký lọc máu và ghép Australia và New Zealand) cho thấy nguyên nhân tử vong hàng đầu trong năm đầu sau ghép thận: 31% bệnh lý tim mạch, 31% do nhiễm trùng và 7% là do ung thư; sau năm đầu, nguyên nhân tử vong: 29% do ung thư, 23% do tim mạch, 12% do nhiễm trùng.³

Do đó tầm soát và điều trị sớm các yếu tố nguy cơ bệnh lý tim mạch là mục tiêu quan trọng để đảm bảo thành công lâu dài của ghép thận. Yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch ở những người được ghép tạng cao hơn so với dân số chung do sự kết hợp của các tình trạng bệnh nền từ trước, thuốc điều trị sau ghép và các yếu tố về lối sống.

Các yếu tố nguy cơ đối với bệnh tim mạch ở bệnh nhân sau ghép thận được khuếch đại bởi các ảnh hưởng lên tim mạch chuyển hoá sau ghép như tác động chuyển hoá của điều trị ức chế miễn dịch, béo phì, tăng huyết áp (THA), rối loạn lipid máu, đái tháo đường sau ghép và suy chức năng thận ghép.⁴

Tình trạng tăng huyết áp và phì đại thất trái được cải thiện nhờ vào chức năng thận ghép và gián tiếp qua các thay đổi về tình trạng urê huyết, thiếu máu, viêm mạn tính, đông cầu nổi động tĩnh mạch; tuy nhiên, việc sử dụng thuốc chống thải ghép ức chế calcineurin, steroid có tác dụng phụ gây THA, gián tiếp duy trì sự phì đại thất trái của bệnh nhân đã ghép thận.⁵

Đồng thời, sau ghép thận tình trạng dinh dưỡng bệnh nhân được cải thiện do tăng cảm giác thèm ăn khi giảm độc tính sự tăng urê máu, sử dụng steroid cùng với việc bệnh nhân có thể giảm sự hạn chế đạm và kali ở giai đoạn chờ ghép làm tăng nguy cơ béo phì sau ghép. Bên cạnh đó, các thay đổi về lipid máu và tình trạng tăng đường huyết dưới ảnh hưởng của thuốc chống thải ghép đã góp phần tác động lên chuyển hoá của bệnh nhân được ghép thận.⁵

Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy: sau ghép thận 2 năm việc cải thiện tình trạng urê huyết cao, giảm huyết áp giảm quá tải thể tích, tỉ lệ phì đại thất trái giảm có ý nghĩa từ 78% còn 44% theo Montanaro D.⁶ (2005); theo tác giả Ciftci⁷ (2013) điều trị sau ghép thận với nhóm cyclosporine làm tăng Cholesterol toàn phần và LDL Cholesterol có ý nghĩa so với tacrolimus trong thời gian nghiên cứu 1 năm.

Các nghiên cứu trước đây tại Việt Nam nói chung và tại Bệnh viện Chợ Rẫy nói riêng về THA, phì đại thất trái, thay đổi về chuyển hoá đường, chuyển hoá lipid máu trên bệnh nhân sau ghép thận còn riêng lẻ và trong thời gian ngắn từ 6 tháng – 1 năm.

Do đó, cần có nghiên cứu các thay đổi trên đầy đủ hơn với thời gian theo dõi dài hơn.

Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu: **“Các thay đổi tim mạch - chuyển hóa trên bệnh nhân sau ghép thận”** tại Bệnh viện Chợ Rẫy.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Mục tiêu tổng quát:

Nghiên cứu một số thay đổi về tim mạch - chuyển hóa trên bệnh nhân sau ghép thận tại các thời điểm 1 năm, 3 năm và 5 năm sau ghép.

2. Mục tiêu cụ thể:

- 2.1. Khảo sát sự thay đổi một số yếu tố nguy cơ chuyển hóa: tăng huyết áp, BMI, đái tháo đường, rối loạn lipid máu và ảnh hưởng của thuốc điều trị CNI ở bệnh nhân ghép thận theo thời gian.
- 2.2. Khảo sát một số thay đổi về cấu trúc, chức năng thất trái dựa vào siêu âm tim và ảnh hưởng của thay đổi này lên tỉ lệ tử vong, mất chức năng thận ghép ở bệnh nhân ghép thận theo thời gian.

Chương 1:

TỔNG QUAN

1.1. Mở đầu

Ghép thận là một phẫu thuật thay thế thận còn chức năng từ người hiến (người hiến chết hoặc người hiến sống) cho các bệnh nhân (BN) bệnh thận mạn giai đoạn cuối. Thận ghép đảm nhận các chức năng của quả thận bị hỏng, đảm bảo cân bằng nước và điện giải cho cơ thể người nhận, góp phần cải thiện chất lượng cuộc sống và kéo dài tuổi thọ của BN bệnh thận mạn giai đoạn cuối.

1.1.1. Lịch sử ghép thận trên thế giới

Ghép thận có lịch sử kéo dài hơn 100 năm, từ các năm trong thập niên đầu thế kỷ 20, bằng những thử nghiệm lâm sàng và những kỹ thuật phẫu thuật (PT) mạch máu của các nhà PT. Những thành công về kỹ thuật khâu nối mạch máu của Payr là bước đầu trong việc ghép tạng tại Châu Âu.⁸

Emerich Ullmann⁹ (1902), đã thực hiện thành công thử nghiệm ghép thận đầu tiên trên chó.

Sau chiến tranh thế giới thứ 2, đầu những năm 1950 ở Pháp, nhà thận học Jean Hamburger cùng với các nhà phẫu thuật Kuss mổ 5 trường hợp ghép thận mà không dùng ức chế miễn dịch (UCMD). Hamburger báo cáo trường hợp ghép thận tại Pháp mà người cho thận là mẹ của bé trai có 1 thận độc nhất bị tổn thương do té từ trên cao, chức năng thận được cải thiện ngay sau đó nhưng đột ngột bị thải ghép sau 22 ngày.

Ngày 23/12/1954, ở Boston đã báo cáo thành công cho cặp ghép thận sinh đôi cùng trứng, BN ghép thận sau đó mang thai và sinh con bình thường bằng mổ lấy thai.^{8,9}

Với sự xuất hiện của các loại thuốc chống thải ghép, nhóm máu, kháng nguyên bạch cầu người (HLA-human leucocyte antigen)... trong tuyển chọn

cặp ghép, giữa những năm 60 là giai đoạn thành công nhất, đã thay đổi nhanh chóng những vấn đề trong ghép tạng gần như đã trở thành thường qui. Người ta nhận thấy rằng prednisone liều thấp cũng đạt hiệu quả như liều cao. Một điều quan trọng nữa là việc sử dụng các corticoid liều thấp từ sau những năm 1970 đã giảm các biến chứng rõ rệt.¹⁰

Vấn đề thuốc UCMD, Woodruff và Medawar đã bắt đầu nghiên cứu những loại thuốc mạnh hơn tấn công vào hệ thống lymphô. Năm 1975 người ta đã sản xuất ra kháng thể đơn dòng.

Năm 1962 việc đánh giá phân loại mô đã được thực hiện một cách thường qui trong ghép tạng. Sự xác định kháng thể kháng HLA và sự hòa hợp mô trong việc lựa chọn các cặp cho nhận một cách chặt chẽ hứa hẹn một tương lai xán lạn trong ghép thận.

Luật chết não đã ra đời tại Mỹ. Điều này đã cho phép lấy cơ quan từ người cho khi tim còn đập làm giảm thời gian thiếu máu nóng, cải thiện chất lượng của thận ghép. Việc thu nhận được tạng ghép từ người cho chết là kết quả của sự thông báo trong cộng đồng và sự chuyên nghiệp trong y khoa. Việc cải thiện lại những phương pháp hồi sức và chăm sóc, những khái niệm về chết não được hình thành trong thực hành lâm sàng. Các nhà khoa học đang nghiên cứu nguồn tạng ghép từ động vật. Ngày nay sự bất tương hợp mô, không phù hợp nhóm máu, phản ứng chéo trước ghép dương tính... không còn là rào cản nặng nề trong ghép tạng, vì đã có lọc kháng thể trong huyết tương (plasmapheresis), các thuốc kháng thể đơn dòng (Rituximab) sử dụng để làm giảm đến mức thấp nhất có thể được các kháng thể chống lại mô ghép. Nhờ đó có thể mở rộng được chỉ định ghép, giảm số lượng người bệnh thận mạn giai đoạn cuối (BTMGĐC) chờ được ghép, cải thiện được đời sống người bệnh và mô ghép. Kỹ thuật mổ ghép thận phải qua một thời gian dài và chỉ mới phát triển trong 40 năm qua với sự xuất hiện của thuốc UCMD, nhất là từ khi

cyclosporine-A ra đời (1980), làm cho kết quả lâu dài của ghép thận đã tăng lên một cách thuyết phục.

1.1.2. Lịch sử ghép thận tại Việt Nam

Vào ngày 04/06/1992, ca ghép thận đầu tiên của Việt Nam được thực hiện thành công tại Bệnh viện 103 - Học viện Quân Y; BN nam, 40 tuổi, bị BTMGĐC, người cho là em trai ruột, 28 tuổi.

Vào ngày 28 và 29 tháng 12 năm 1992 tại Bệnh viện Chợ Rẫy thành phố Hồ Chí Minh thực hiện 2 trường hợp ghép thận từ người cho sống có quan hệ huyết thống (1 trường hợp là cha ruột cho, 1 trường hợp là mẹ ruột cho) cả 2 thận đều có chức năng thận tốt kéo dài được 13 năm.

Ngày 26/05/2004 ca ghép thận trẻ em đầu tiên được ghép tại Viện Nhi Trung ương, người cho là cha ruột với sự tham gia của các bác sĩ Viện Nhi Trung ương, Học viện Quân Y 103 và các chuyên gia đến từ Cộng Hòa Pháp. Sau thành công đầu tiên đó, ngày 6-7/12/2004 tại Viện Nhi Trung ương lại ghép tiếp 2 trường hợp khác.

Ngày 14/06/2004 tại thành phố Hồ Chí Minh, bệnh viện Nhi Đồng II đã tiến hành ca ghép thận cho trẻ em đầu tiên với người cho là mẹ ruột với sự giúp đỡ của các chuyên gia từ bệnh viện Chợ Rẫy và nước Bỉ.

Ngày 01/07/2007 "Luật hiến, lấy, ghép mô, bộ phận cơ thể người và hiến lấy xác" được ra đời tại Việt Nam. Vào ngày 23/04/2008, ca ghép thận từ người cho chết não đầu tiên (là con trai cho mẹ ruột) được thực hiện tại bệnh viện Chợ Rẫy (BVCR). Kể đến vào ngày 11/02/2010, 4 trường hợp ghép thận từ 2 người cho chết não (không có quan hệ huyết thống) đầu tiên trên cả nước cũng được thực hiện tại bệnh viện Chợ Rẫy. Cho đến nay trên cả nước có nhiều trường hợp được ghép thận từ người cho chết não khắp các trung tâm ghép tạng trên cả nước.

1.2. Thay đổi về một số yếu tố nguy cơ chuyển hóa: tăng huyết áp, BMI, đái tháo đường, rối loạn lipid máu sau ghép thận

Thay đổi chuyển hóa và viêm mạn tính xuất hiện ở giai đoạn sớm của bệnh thận mạn và BTMGĐC, làm cho bệnh thận mạn trở thành một trong những yếu tố nguy cơ tim mạch quan trọng nhất. Sau khi ghép thận thành công, những thay đổi này có thể trở về bình thường hoặc vẫn còn tồn tại dai dẳng. Những thay đổi chuyển hóa thường gặp sau ghép thận gồm rối loạn dinh dưỡng, đái tháo đường mới mắc hậu ghép, hội chứng chuyển hoá, béo phì, rối loạn lipid máu, loãng xương do bệnh thận mạn, và THA sau ghép thận.⁴⁷

1.2.1. Tăng huyết áp trên BN ghép thận

1.2.1.1. Định nghĩa tăng huyết áp sau ghép thận

THA sau ghép thận có thể được định nghĩa là tình trạng THA liên tục hoặc HA bình thường khi sử dụng thuốc hạ HA sau khi ghép thận thành công. Các nghiên cứu khác nhau đã xác định THA hậu ghép với các ngưỡng giới hạn khác nhau đối với HATTh và HATTr và các yêu cầu khác nhau đối với việc sử dụng thuốc hạ áp (Bảng 1.1). Ngoài việc xác định mức huyết áp bình thường, sự hiện diện hoặc không có THA trong giai đoạn trước ghép thận có thể phân loại kiểu hình HA ở BN hậu ghép thành 4 nhóm: THA mạn tính, THA hồi phục, HA bình thường và THA hậu ghép (Hình 1.3).³⁷ Các dạng THA tâm thu hay tâm trương đơn độc vẫn có thể xảy ra sau khi ghép thận.³⁷

Bảng 1.1. Tóm tắt các định nghĩa và tần suất tăng huyết áp ở BN ghép thận qua các nghiên cứu

Nghiên cứu	Cỡ mẫu	Định nghĩa THA	Tỉ lệ
Buddle và cs	409	> 150/90 mmHg hoặc sử dụng thuốc hạ áp trừ khi sử dụng đơn độc lợi tiểu	Tỉ lệ mới mắc là 77,3% (81,6% THA mạn trước và sau ghép, và 18,4% THA hậu ghép)
Zeier và cs	150	> 140/90 mmHg hoặc đang điều trị hạ áp	Tỉ lệ hiện mắc là 90%
Kasisike và cs		$\geq 140/90$ mmHg	Tỉ lệ mới mắc là 50-80%
Campistol và cs	3365	HATTh ≥ 140 mmHg và/hoặc HATTr ≥ 90 mmHg và/hoặc điều trị thuốc hạ áp	$\geq 80\%$ 3 năm sau ghép và 85% 5 năm sau ghép

“Nguồn: Tantisattamo E., 2020”³⁷

Thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ngẫu nhiên lớn SPRINT về quản lý huyết áp ở BN không đái tháo đường đã chứng minh lợi ích tim mạch của việc kiểm soát huyết áp chặt chẽ hơn dẫn đến các hướng dẫn mới về THA và định nghĩa lại THA cho dân số chung là HATTh > 130 mmHg và/hoặc HATTr > 80 mmHg.³⁸ Mặc dù đã có sự thay đổi trong định nghĩa THA ở dân số không ghép thận, định nghĩa THA ở những người ghép thận vẫn còn nhiều tranh cãi. Hướng dẫn năm 2017 của Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ khuyến nghị mức huyết áp mục tiêu là <130/80 mmHg.³⁹ Cho đến khi có bằng chứng rõ ràng hơn về mối liên quan giữa mức huyết áp và kết cục ở những BN ghép thận, huyết áp $\geq 130/80$ mmHg có thể là định nghĩa hợp lý cho THA ở dân số này.³⁷

		Sau ghép thận	
		Tăng huyết áp	Huyết áp bình thường
Trước ghép thận	Tăng huyết áp	Tăng huyết áp mạn	Tăng huyết áp hồi phục
	Huyết áp bình thường	Tăng huyết áp hậu ghép	Huyết áp bình thường

Hình 1.1. Phân loại tăng huyết áp sau ghép thận

“Nguồn: Tantisattamo E., 2020”³⁷

1.2.1.2. Dịch tễ tăng huyết áp sau ghép thận

Tùy thuộc vào định nghĩa và các phương pháp đo huyết áp được sử dụng, tỉ lệ THA hậu ghép đã được báo cáo rộng rãi và thường tăng lên theo thời gian. Tỉ lệ THA sau ghép thận tăng lên có thể liên quan đến việc sử dụng cyclosporine. Một nghiên cứu ở Tây Ban Nha đã khảo sát các BN ghép thận trong ba năm khác nhau (1990 so với 1994 so với 1998) và ghi nhận sự gia tăng dần của tỉ lệ THA hậu ghép trong những năm tiếp theo cho cả ba giai đoạn. Số lượng thuốc hạ huyết áp được sử dụng trong các ca ghép thận gần đây cũng tăng hơn so với những BN ghép thận trước đó. Nhìn chung, tỉ lệ THA sau ghép dao động từ 24 đến 90%.³⁷

1.2.1.3. Cơ chế tăng huyết áp sau ghép thận

Sự thay đổi về tỉ lệ THA hậu ghép qua các giai đoạn khác nhau có thể phản ánh sự khác biệt về cơ chế bệnh sinh của THA hậu ghép theo thời gian (Hình 1.4).

Giai đoạn ngay sau ghép:

Trong thời gian này, THA sau ghép thường là kết quả của các yếu tố bên ngoài như phẫu thuật, truyền dịch tĩnh mạch và sử dụng liều cao steroid.

Dịch truyền tĩnh mạch trong và ngay sau phẫu thuật có thể dẫn đến tăng thể tích máu, đặc biệt ở những BN trì hoãn chức năng thận ghép. Một nghiên cứu cắt ngang đơn trung tâm cho thấy tỉ lệ tăng thể tích tuần hoàn ở những BN ghép thận ổn định là 30% và có tới 5% bị tăng thể tích tuần hoàn nặng. Nghiên cứu này cho thấy tăng thể tích tuần hoàn có liên quan đáng kể với tăng HATTh, HATTr và huyết áp động mạch trung bình.

Steroid liều cao thường được sử dụng để UCMD trong giai đoạn quanh ghép. Cơ chế của THA do steroid gây ra là chưa rõ ràng, nhưng đây có thể do tăng kháng lực động mạch do thay đổi trong đáp ứng của các áp thụ quan. Vì liều steroid hơn 20 mg prednisone mỗi ngày là ngưỡng gây THA, steroid tĩnh mạch liều cao có thể góp phần gây THA trong giai đoạn ngay sau ghép.³⁷

BN BTMGĐC thường có THA không kiểm soát và cần một số thuốc hạ áp để kiểm soát huyết áp. Trong thời gian ngay sau ghép, việc ngừng thuốc hạ áp đột ngột có thể dẫn đến THA dội ngược, THA trên mức trước khi điều trị, do cường giao cảm quá mức. Thuốc chủ vận beta-adrenergic, clonidine, và chẹn beta thường liên quan đến hiện tượng này, đặc biệt là khi ngừng đột ngột.

Cơn đau cấp tính có liên quan đến THA do hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm, dẫn đến tăng sức cản mạch ngoại biên, tần số tim và thể tích nhát bóp. Ngoài ra, sự kích thích của hệ thống thần kinh nội tiết qua trục hạ đồi-tuyến yên-thượng thận dẫn đến THA gây ra do đau. Kiểm soát đau quanh phẫu thuật không đầy đủ là một trong những nguyên nhân phổ biến nhất của THA ngay sau ghép.

Giai đoạn sớm sau ghép:

Béo phì sau ghép thận có liên quan đáng kể với THA sau ghép. Cân bằng dịch dương từ dịch tĩnh mạch trong và sau phẫu thuật là nguyên nhân phổ biến của tăng cân trong giai đoạn đầu sau cấy ghép. Lượng natri trong dịch truyền tĩnh mạch có thể góp phần vào THA.⁴⁰

Các thuốc ức chế calcineurin có liên quan đến THA ở BN sau ghép thận và gây ra sự gia THA đáng kể.⁴¹

Vì steroid có thể gây THA, tránh dùng hoặc ngưng duy trì steroid có thể được xem xét. Tuy nhiên, dữ liệu và hiệu quả của ngưng UCMD đối với THA sau ghép thận vẫn còn mâu thuẫn.³⁷

Một nghiên cứu ở những người nhận ghép thận đã trải qua phẫu thuật cắt thận trước khi ghép thận từ những người hiến thận không THA cho thấy rằng tất cả những người nhận thận đều không bị THA sau khi ghép thận mà không cần điều trị thuốc hạ áp. Một nghiên cứu khác cho thấy người nhận thận từ người hiến có THA có tăng nhu cầu điều trị thuốc hạ áp sau ghép hơn so với những người nhận thận từ người hiến không THA. Ngoài ra, trong số những người ghép thận không có tiền sử gia đình bị THA, những BN nhận thận từ người cho có tiền sử gia đình bị THA thì nhu cầu cần điều trị thuốc hạ áp cao gấp 10 lần so với những người nhận thận từ người cho không có tiền sử gia đình THA. Tất cả điều này cho thấy một vai trò của bệnh thận từ người hiến và di truyền trong tiến triển của THA.

Hẹp động mạch thận là một biến chứng mạch máu phổ biến hậu ghép thận, dẫn đến suy toàn bộ chức năng thận và gây các biến chứng tim mạch bao gồm cả THA hậu ghép. Khoảng 1-5% THA sau ghép là thứ phát sau hẹp động mạch thận. Tuy nhiên, do các định nghĩa khác nhau được áp dụng trong các nghiên cứu, tỉ lệ hẹp động mạch thận được báo cáo là tăng từ 1 đến 23%.³⁷ Hẹp động mạch thận có thể xảy ra bất cứ lúc nào sau khi ghép nhưng thường được chẩn đoán trong khoảng thời gian từ 3 đến 24 tháng sau ghép. Không giống như hẹp động mạch thận ở BN không ghép thận, cơ chế bệnh sinh của hẹp động mạch thận ở BN ghép thận rất phức tạp và liên quan đến các yếu tố miễn dịch và không liên quan đến miễn dịch. Các yếu tố không miễn dịch bao gồm tổn thương mạch máu tại thời điểm phẫu thuật giữa động mạch thận người cho và

động mạch người nhận cũng như sự hiện diện của các bệnh lý mạch máu sẵn có ở cả động mạch người cho và người nhận. Vì động mạch chậu là mạch máu đích phổ biến nhất chứ không phải động mạch chủ bụng, dùng để nối với động mạch thận ghép, mỗi nối giữa các động mạch nhỏ này có thể gây ra hẹp sinh lý. Loạn sản sợi cơ không phải là nguyên nhân phổ biến của hẹp động mạch thận ở BN cấy ghép. Các yếu tố miễn dịch dẫn đến rối loạn chức năng nội mô mạch máu có thể gây hẹp động mạch thận sau ghép. Giống như BN không ghép thận, hẹp động mạch thận ở BN sau ghép thận có thể gây ra do xơ vữa.³⁷

Giai đoạn trễ sau ghép:

Tổn thương thận ghép cả cấp và mạn tính đều liên quan đến THA. Các nguyên nhân phổ biến của tổn thương thận ghép bao gồm thải ghép cấp tính - cả qua trung gian kháng thể - và qua trung gian tế bào. Tổn thương thận ghép mạn tính là kết quả của việc đào thải liên tục qua trung gian kháng thể, xơ hóa mô kẽ/teo ống thận, bệnh vi mạch huyết khối và bệnh cầu thận tái phát ở thận ghép. THA và các yếu tố miễn dịch có thể ảnh hưởng đến sự biểu lộ các yếu tố tăng trưởng ở thận ghép và có thể gây rối loạn chức năng thận ghép mạn tính.

Sau khi ghép thận, mức FGF23 giảm, đây là một yếu tố nguy cơ độc lập đã biết của mất chức năng thận ghép, các biến cố tim mạch và tử vong do mọi nguyên nhân ở BN ghép thận. Nồng độ FGF23 cao có liên quan đến tăng HATT và HATTr cũng như tỉ lệ THA mới mắc ở dân số trẻ không có THA mà không có bệnh thận mạn hay bệnh tim mạch. Mối quan hệ của mức FGF23 trong giai đoạn trước và sau ghép thận với mức huyết áp hoặc sự phát triển của THA sau ghép vẫn chưa được biết rõ.³⁷



Hình 1.2. Nguyên nhân gây tăng huyết áp sau ghép thận theo thời gian

“Nguồn: Tantisattamo E., 2020”³⁷

Ngưng thở khi ngủ là một trong những nguyên nhân gây THA và làm huyết áp kiểm soát kém. Tỷ lệ mắc chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn ở những BN ghép thận thay đổi theo mức độ nặng của bệnh. Tỷ lệ ngưng thở khi ngủ nhẹ, trung bình và nặng ở những BN ghép thận trong nghiên cứu SLEPT tương ứng là 18, 11 và 14%. Trong nghiên cứu này, những BN ghép thận có ngưng thở khi ngủ cần điều trị một số lượng thuốc hạ huyết áp cao hơn đáng kể và có xu hướng có HATTh cao hơn so với những BN không có ngưng thở khi ngủ.⁴²

1.2.1.4. Tình trạng cứng và vôi hoá mạch máu

Vôi hóa (đặc biệt là ở lớp áo giữa của động mạch/tiểu động mạch) và cứng mạch máu (thứ phát sau vôi hóa hoặc phì đại mạch máu) thường gặp trong bệnh thận mạn tiến triển, BTMGĐC, và trong ghép thận. Vôi hoá mạch máu vẫn tồn tại và tiếp tục diễn tiến sau khi ghép thận, mặc dù tình trạng cứng mạch

máu có thể hồi phục một phần sau khi ghép thận. Vôĩ hoá mạch máu gây THA tâm thu, tăng hậu tải và góp phần gây phì đại thất trái. Hơn nữa, các bất thường này cũng liên quan đến kết cục tim mạch bất lợi ở BN ghép thận, với vôĩ hóa động mạch vành tại thời điểm ghép có thể dự báo các biến cố tim, ngay cả ở những BN không có triệu chứng và không có tiền sử bệnh tim mạch trước đó.⁴³

Không có phương pháp điều trị nào được chứng minh là có thể cải thiện tình trạng vôĩ hóa hoặc cứng mạch máu ở BN ghép thận. Thiếu vitamin K là một yếu tố nguy cơ có thể khắc phục được của tình trạng này. Vitamin K rất cần thiết để tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình carboxyl (hoạt hóa) các protein Gla khác nhau, bao gồm cả protein Matrix Gla - một loại enzyme chống lại quá trình canxi hóa mạch máu ở dạng hoạt hoá. Thiếu vitamin K phổ biến ở các BN ghép thận và có liên quan đến tỉ lệ tử vong. Bổ sung vitamin K có thể cải thiện vôĩ hóa mạch máu/van tim và độ cứng của mạch máu ở một số nghiên cứu.⁴³

1.2.1.5. Kết cục của tăng huyết áp sau ghép thận

Huyết áp trước khi ghép thận có liên quan đến kết cục sống còn của thận ghép và của BN sau ghép. HATTh (<110 mmHg) và HATTr (<50 mmHg) trước khi ghép liên quan đến việc giảm tỉ lệ mất chức năng thận ghép. Đặc biệt trong quá trình lọc máu HATTr thấp hơn trước và sau lọc máu có liên quan đến khả năng sống còn của BN sau ghép thận tốt hơn.⁴⁴

Trong giai đoạn sau ghép, huyết áp tăng cao có liên quan đến kết cục thận ghép và của BN kém hơn. Một số nghiên cứu đã chứng minh mối liên quan giữa THA sau ghép và suy thận ghép. Opelz và cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu hồi cứu ở 29.751 BN ghép thận, theo dõi trong hơn 7 năm. Tăng HATT và HATTr sau ghép thận có liên quan đến việc giảm dần chức năng thận ghép.⁴⁵ Một nghiên cứu khác từ cùng một cơ sở dữ liệu thuần tập đã kiểm tra mối liên quan giữa những thay đổi về mức huyết áp trong 1 đến 3 năm sau ghép và kết quả ghép lâu dài lên đến 10 năm sau ghép. Họ phát hiện ra rằng những BN có

HATTh > 140 mmHg sau 1 năm được kiểm soát xuống ≤ 140 mmHg ở thời điểm 3 năm sau ghép thận đã cải thiện kết cục suy thận và giảm tử vong do tim mạch so với những BN có HATTh > 140 mmHg dai dẳng cả ở thời điểm 1 và 3 năm sau ghép.⁴⁶

THA là một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng nhất của suy tim, đặc biệt là suy tim có phân suất tống máu bảo tồn. Những BN ghép thận có PĐTT hoặc suy tim phân suất tống máu bảo tồn có bệnh suất và tử suất cao, và có nguy cơ cao bị các biến cố liên quan đến tim. Cả quá tải áp lực và thể tích đều góp phần gây PĐTT, tình trạng này được thúc đẩy nặng hơn do tuổi tác, yếu tố di truyền, cầu nối động tĩnh mạch để chạy thận, lọc máu cổ điển, đái tháo đường, và THA.³⁷

1.2.2. Hội chứng chuyển hoá sau ghép thận

Hội chứng chuyển hóa là một nhóm các bất thường lâm sàng liên quan đến đề kháng insulin và tình trạng viêm. Đây là yếu tố nguy cơ của đái tháo đường và các bệnh lý tim mạch trong dân số chung. Các nghiên cứu gần đây cho thấy rằng hội chứng chuyển hóa thường gặp ở BN sau ghép thận, và đây cũng có thể là một dấu hiệu dự báo khả năng thải ghép và hay chức năng ghép đồng loại kém.

Một số nghiên cứu đã khảo sát tần suất và tác động của hội chứng chuyển hóa ở những BN ghép thận. De Vries và cộng sự báo cáo tỉ lệ hiện mắc là 63% tại thời điểm 6 năm (2,6 đến 11,4 năm) sau ghép trong một nghiên cứu trên 606 BN ngoại trú được ghép thận.⁴⁸ Trong số 337 BN, Courivard và cộng sự báo cáo tỉ lệ hiện mắc của hội chứng chuyển hóa là 32% sau ghép thận 1 năm. Trong một phân tích khác trên 230 BN ghép thận không đái tháo đường và có chức năng thận ghép ổn định sau 1 năm, Porrini và cộng sự ghi nhận tỉ lệ hiện mắc hội chứng chuyển hóa là 22,6%, tăng lên 37,7% vào thời điểm 18 tháng, điều

này cho thấy tỉ lệ mắc hội chứng chuyển hóa có thể tăng lên theo thời gian. Ngoài ra, BN ghép thận có hội chứng chuyển hóa trước khi ghép thường tiến triển đến đái tháo đường sau ghép trong quá trình theo dõi hơn những BN không có hội chứng chuyển hóa.⁴⁹

Béo phì đóng vai trò trung tâm trong tiến triển đến hội chứng chuyển hóa sau khi ghép thận. Thuốc UCMD cũng đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của các bất thường của hội chứng chuyển hóa. Các nghiên cứu gần đây cho thấy rằng sự hiện diện của hội chứng chuyển hóa trước khi ghép thận có giá trị dự báo tiến triển đến đái tháo đường mới khởi phát sau khi ghép, độc lập với các yếu tố nguy cơ đã biết khác.⁵⁰

Bảng 1.2. Định nghĩa hội chứng chuyển hoá

Yếu tố nguy cơ	Định nghĩa
Có bất kỳ 3 trong 5 yếu tố nguy cơ dưới đây: ➤ Béo bụng Nam Nữ	Vòng eo > 90 cm > 80 cm
➤ Triglycerides	≥ 150 mg/dL
➤ HDL-C	< 40 mg/dL (Nam) < 50 mg/dL (Nữ)
➤ Huyết áp	≥ HATTh 130 mmHg hoặc HATTr ≥ 85 mmHg
➤ Đường huyết đói	≥ 110 mg/dL

“Nguồn: Dung Thi Pham, 2019”⁵¹

Hội chứng chuyển hóa là sự kết hợp các bất thường: béo phì trung tâm, rối loạn lipid máu, THA, và tăng đường huyết lúc đói (Bảng 1.2). Tất cả đều

được cho là do tình trạng đề kháng insuline và viêm mạn tính gây ra, là những cơ chế sinh lý chung. Trong dân số nói chung, hội chứng chuyển hóa có liên quan đến nguy cơ mắc đái tháo đường và các bệnh lý tim mạch. Ngoài ra, hội chứng chuyển hóa còn liên quan với tiểu protein niệu và giảm GFR, điều này cho thấy có mối liên quan giữa hội chứng này với bệnh thận mạn. Khi đái tháo đường mới khởi phát sau ghép, bệnh tim mạch và protein niệu là những biến chứng thường gặp của ghép thận, thì vai trò của hội chứng chuyển hóa trong ghép thận gần đây đã thu hút rất nhiều sự quan tâm.⁵²

Porrini và cộng sự cũng cho thấy rằng sự hiện diện của hội chứng chuyển hóa sau ghép ảnh hưởng xấu đến sống còn của thận ghép.⁴⁹ De Vries và cộng sự cũng chỉ ra rằng hội chứng chuyển hóa có liên quan đến việc giảm chức năng thận trong dài hạn. BN mắc hội chứng chuyển hóa có độ thanh thải creatinin thấp hơn khoảng 5 mL/phút so với nhóm chứng sau 7 năm theo dõi. Trong số các thành phần của hội chứng chuyển hóa, HATTh và tăng triglycerid máu có tác động bất lợi nhất đến chức năng thận ghép lâu dài.⁴⁸

1.2.3. Béo phì sau ghép thận

Quá trình chuyển dịch từ bệnh thận giai đoạn cuối sang ghép thận đặt ra một thách thức về chuyển hóa do sự thay đổi nội tiết tố, thay đổi năng lượng tiêu hao, và thay đổi chuyển hóa liên quan đến các liệu pháp UCMD. Ngoài ra, các hạn chế về thức ăn khác nhau trước và sau khi ghép, từ việc tránh các loại sữa giàu photpho và thực phẩm giàu kali trong quá trình lọc máu cho đến tránh các thức ăn có mầm bệnh sau khi cấy ghép. Những điều này, cùng với những thay đổi khác trong lối sống, ảnh hưởng đến thay đổi dinh dưỡng ở BN sau ghép thận.⁵³

Các bệnh đồng mắc làm tăng lượng chất béo trong cơ thể bao gồm rối loạn lipid máu, tăng đường huyết, bệnh tim mạch và huyết áp cao. Tất cả các yếu tố nguy cơ này tăng cao sau khi ghép thận, làm tăng khả năng phát triển

bệnh lý tim mạch.⁵⁴ Ở BN hậu ghép thận, cơ chế dự trữ và sử dụng năng lượng liên kết các axit béo tự do với đề kháng insulin thông qua các con đường tín hiệu tế bào khác nhau, được điều chỉnh bởi insulin. Tăng cân, đặc biệt là tăng mỡ nội tạng, làm tăng nồng độ axit béo tự do và tăng cường đề kháng insulin thông qua việc ức chế các thụ thể insulin trên màng tế bào.⁵⁵

Béo phì là tình trạng phổ biến ở BN bệnh thận mạn giai đoạn cuối, với 60% BN ghép thận được ghi nhận có thừa cân hoặc béo phì tại thời điểm phẫu thuật. Béo phì sau ghép thận (định nghĩa là BMI > 30 kg/m²) làm tăng nguy cơ thất bại sau ghép và mắc các bệnh lý tim mạch. BN ghép thận béo phì có bệnh suất cao hơn (81% so với 89%) và khả năng duy trì chức năng thận ghép thấp hơn (71% so với 80%) đáng kể so với BN không béo phì ở thời điểm 5 năm ghép.⁵⁶ Các yếu tố nguy cơ của béo phì hậu ghép bao gồm: lớn tuổi, giới nữ, đái tháo đường không phụ thuộc insulin, chủng tộc da đen, và trong các năm đầu sau ghép. Corticosteroid có thể gây tăng cân, làm tăng nguy cơ suy chức năng thận ghép và các biến cố tim mạch.

Béo phì hậu ghép liên quan đến tiến triển đến hội chứng chuyển hóa, với khoảng 60% BN sau ghép được chẩn đoán béo phì và 9-63% trong những năm tiếp theo. Tỷ lệ tích lũy của các bệnh tim mạch sau 60 tháng hậu ghép là 5,9% ở những người nhận ghép có hội chứng chuyển hóa, so với 2,3% ở người nhận không có hội chứng chuyển hóa.⁵⁷

1.2.4. Đái tháo đường mới khởi phát sau ghép thận

Đái tháo đường ở BN ghép thận ngày càng có xu hướng gia tăng, liên quan đến sự gia tăng của BTMGĐC do đái tháo đường - hiện là nguyên nhân hàng đầu của BTMGĐC, và sự phát triển của đái tháo đường mới khởi phát (ĐTĐMKP) sau ghép thận.^{58,59} ĐTĐMKP được báo cáo hiện diện ở 3% đến 50% BN ghép thận. Tình trạng này phổ biến hơn ở những BN lớn tuổi, thừa hoặc tăng cân, người gốc Phi hoặc Châu Á, hoặc những người có tiền sử đái

tháo đường thứ phát liên quan đến phẫu thuật, sử dụng corticosteroid hoặc mang thai. ĐTĐMKP thường xảy ra trong vòng 3 tháng đầu sau ghép, có thể mới mắc hoặc là biểu hiện nặng lên của bệnh lý nền trước đó.⁶⁰

Yếu tố góp phần chính được cho là do sử dụng corticosteroid, gây ra tình trạng đề kháng insulin và có liên quan đến tiến triển của đái tháo đường ở các nhóm BN khác.

Nhóm thuốc ức chế calcineurin cũng có thể góp phần vào tiến triển của đái tháo đường.⁶¹

ĐTĐMKP có liên quan đến phì đại thất trái, và liên quan đến tăng gấp 2-3 lần tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân và các biến cố tim mạch. Kết cục của BN có ĐTĐMKP sau ghép thận 7 năm có thể ngang bằng với những BN BTMGĐC do đái tháo đường. Nguy cơ tử vong liên quan đến bệnh tim mạch được báo cáo là tăng gấp ba lần ở những BN có ĐTĐMKP hậu ghép.⁶⁰

Quản lý đái tháo đường hậu ghép tương tự như đái tháo đường trong dân số chung. Kiểm soát và kiểm tra đường huyết nghiêm ngặt và điều trị các biến chứng thường gặp cũng được chứng minh làm giảm bệnh suất và tử vong. Tuy nhiên, việc quản lý hậu ghép chuyên biệt hơn như: thay tacrolimus bằng một thuốc UCMD khác như cyclosporine hoặc mTOR, và giảm liều hoặc ngừng corticosteroid⁶², cũng như cẩn thận sử dụng thuốc lợi tiểu có liên quan độc lập với đái tháo đường hậu ghép.⁶³ Chiến lược phòng ngừa tiên phát và xét nghiệm chẩn đoán sớm nên được áp dụng trước nhất để cải thiện kết quả cho những người có nguy cơ mắc đái tháo đường sau ghép.⁶⁰

1.2.5. Thay đổi lipid máu sau ghép thận

Rối loạn lipid máu thường gặp ở những BN ghép thận và được xem là một yếu tố nguy cơ quan trọng của bệnh tim mạch.^{64,65} Khoảng 60% BN ghép thận có rối loạn lipid máu sau ghép và gần 40% có các biến cố liên quan đến

tim mạch trong vòng 36 tháng sau ghép. Rối loạn lipid máu có thể mới khởi phát sau ghép thận, hoặc là một biến chứng bệnh thận mạn. Chạy thận nhân tạo hoặc thẩm phân phúc mạc kéo dài làm thay đổi đáng kể thành phần lipid máu (đặc trưng bởi nồng độ triglyceride rất cao), và làm xấu đi kết cục sau ghép thận của BN.⁶⁶

Tăng lipid máu là loại rối loạn lipid máu phổ biến nhất ở BN ghép thận. Nồng độ Cholesterol toàn phần sau ghép tăng khoảng 27% so với trước ghép. Hơn nữa, nồng độ VLDL và LDL và TG cao hơn cũng đã được quan sát thấy. Các LDL giàu triglyceride dễ bị oxy hoá và có đặc tính gây xơ vữa nhiều hơn. Mức HDL-C ở BN sau ghép thận thường tương đương hoặc giảm nhẹ so với dân số chung.⁶⁷

Bảng 1.3. Các yếu tố nguy cơ của rối loạn lipid máu sau ghép thận

Yếu tố thay đổi được	Yếu tố không thay đổi được
Béo phì	Tuổi
Giảm vận động	Giới
Nhuộc giáp	Gen
Đái tháo đường	Bệnh gan mạn
Hút thuốc lá	Bệnh thận mạn
Điều trị THA (chẹn beta, lợi tiểu)	
Các thuốc ức chế miễn dịch	

“Nguồn: Chmielnicka K, 2022”⁶⁶

Sinh lý bệnh của rối loạn lipid máu sau ghép thận là đa cơ chế và bao gồm các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được và không thay đổi được (Bảng 1.3). Sau ghép, chất lượng cuộc sống được cải thiện đột ngột có thể dẫn đến giảm bớt thói quen tiết chế chế độ ăn trước đây do chức năng thận bị suy giảm. Chế độ ăn giàu cholesterol và fructose là thường gặp ở những BN sau ghép

thận.⁶⁸ Tỷ lệ béo phì tăng 34% sau ghép, và được coi là một yếu tố của rối loạn chức năng ghép lâu dài. Tăng cân cũng có thể góp phần gây đề kháng insuline và tiến triển đến đái tháo đường mới mắc sau ghép.⁶⁹

Lối sống tĩnh tại là một yếu tố thường xuyên bị bỏ qua dẫn đến rối loạn lipid máu. Những BN chạy thận nhân tạo kéo dài trước khi ghép có hiệu suất thể chất cực kỳ thấp, gây ra bởi bệnh lý có từ trước, suy nhược cơ thể, suy dinh dưỡng và suy nhược toàn bộ. Sau ghép thận, nhiều BN cũng lo ngại về sự an toàn của hoạt động thể chất và ảnh hưởng có thể có hại đối với thận ghép.⁶⁶

Giao tiếp giữa bác sĩ và BN không tốt có thể cản trở sự hiểu biết của BN về bệnh tật của họ. Bất chấp tất cả những điều này, liệu pháp UCMD được coi là lý do chính gây ra rối loạn lipid máu sau ghép. Các thuốc được sử dụng rộng rãi có thể gây rối loạn lipid máu bao gồm chất ức chế calcineurin (CNI) (đặc biệt là cyclosporine), chất ức chế mTOR và glucocorticoid. Nhiều nghiên cứu chỉ ra liều lượng thuốc cao hơn và cường độ điều trị có mối tương quan thuận với rối loạn lipid máu.⁶⁶

Tương tác thuốc-thuốc làm tăng nồng độ statin trong huyết tương chủ yếu liên quan đến việc sử dụng đồng thời các chất ức chế men cytochrom P (đặc biệt là CYP3A4, bị ức chế bởi CNI), hoặc các chất ức chế hoạt động của protein vận chuyển, tham gia vào dòng và dòng tế bào statin. Mặc dù CNI có thể làm tăng nồng độ statin ưa mỡ trong máu, ngoại trừ fluvastatin, nhưng kết quả từ một số nghiên cứu cho thấy rằng statin không làm tăng phơi nhiễm toàn thân của CNI. Ezetimibe có thể là một lựa chọn thay thế, đặc biệt đối với những BN không dung nạp statin. Nếu việc tăng triglycerid máu chiếm ưu thế, nên ăn chế độ ít calo, ít chất béo và dầu cá. Fibrate cũng có thể làm giảm mức chất béo trung tính nhưng có thể là nguyên nhân làm tăng creatinine huyết thanh.⁷⁰

1.3. Thay đổi cấu trúc và chức năng tim sau ghép thận

1.3.1. Dịch tễ bệnh lý tim mạch sau ghép thận

Ngày nay, ghép thận là một trong các phương pháp điều trị thay thế thận được chọn lựa hàng đầu cho những BN sắp hoặc đã bị BTMGĐC. Ghép thận cải thiện tỉ lệ sống còn đáng kể, phục hồi chức năng thận và cân bằng nội môi, bao gồm cân bằng dịch và điện giải, cải thiện chất lượng cuộc sống. Tuy vậy, bất chấp tất cả những lợi ích rõ ràng của người ghép thận, nguy cơ tim mạch và tử vong nói chung vẫn cao hơn so với dân số chung. Thật vậy, các bệnh tim mạch xảy ra với tỉ lệ cao và là nguyên nhân phổ biến nhất gây tử vong ở những người ghép thận.^{4,11}

Các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống và không truyền thống ở người ghép thận đều góp phần làm tăng tỉ lệ bệnh suất và tử suất. Một số yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được, chẳng hạn như chế độ ăn uống hoặc hành vi, nhưng các yếu tố quyết định khác rất khó hoặc không thể sửa đổi. Các yếu tố nguy cơ này có thể có trước khi ghép hay sau khi ghép dẫn đến hình thành một phổ các bệnh lý tim mạch hậu ghép như bệnh mạch vành, suy tim, rối loạn nhịp tim, và tăng áp phổi.

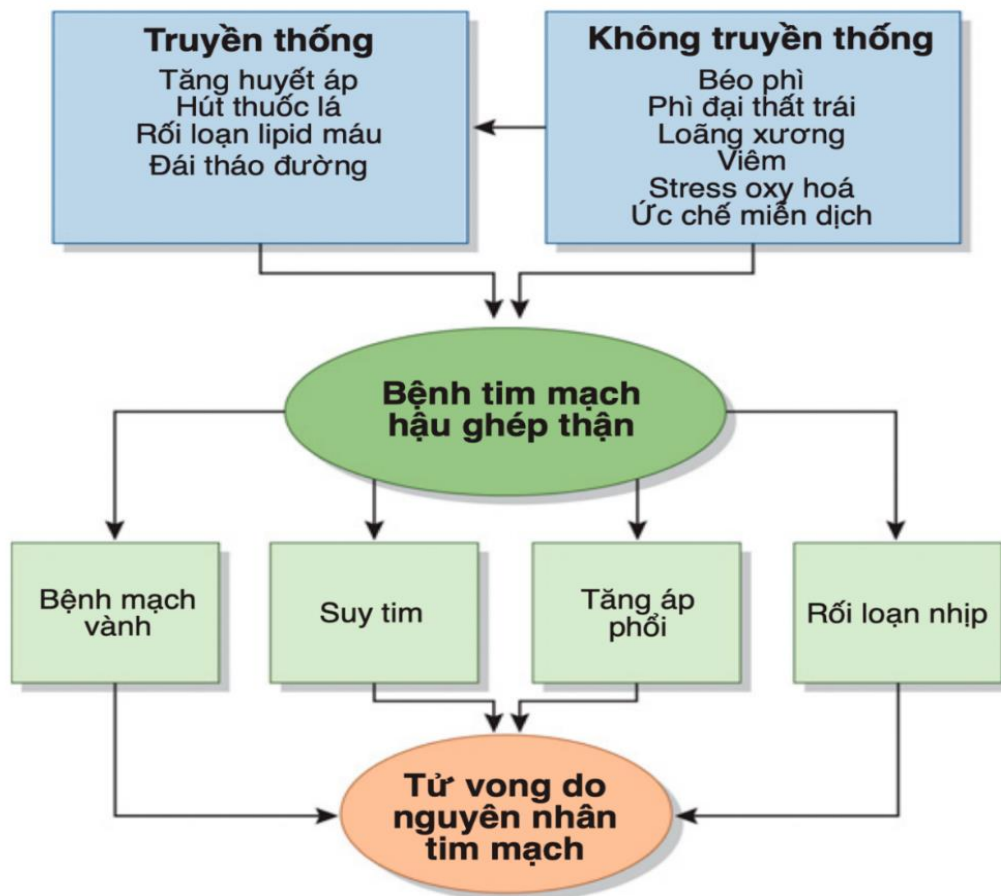
Nhờ tiên bộ trong xét nghiệm tương hợp mô và liệu pháp UCMD tốt hơn, tỉ lệ sống còn của thận ghép đã tăng lên, do đó nguyên nhân hàng đầu gây mất thận ghép là BN tử vong với thận ghép còn chức năng. Bệnh tim mạch là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở BN được ghép thận.¹² Mặc dù thực tế là những BN được ghép thận rất dễ bị nhiễm trùng và có xu hướng gia tăng phát triển các bệnh lý ác tính, nhưng những BN này tử vong chủ yếu là vì bệnh tim mạch. Trái ngược với lọc máu, ghép thận làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch bằng cách phục hồi chức năng thận, nhưng nó cũng mang lại các yếu tố nguy cơ mới liên quan đến tình trạng ghép, điều trị và các yếu tố nguy cơ liên quan đến sự suy giảm mạn tính chức năng của thận ghép đồng loại.

Các bệnh tim mạch thường gặp nhất ở BN sau ghép thận bao gồm: thiếu máu cơ tim, suy tim sung huyết và phì đại thất trái. Trong tất cả các biến chứng tim mạch, cho đến nay thiếu máu cơ tim là nguyên nhân phổ biến nhất gây tử vong (hơn 50%) ở BN được ghép thận.¹³

Thiếu máu cơ tim gây ra 53% trường hợp tử vong ở những BN được ghép thận còn bảo tồn được chức năng thận ghép. So với dân số chung, nguy cơ tử vong do thiếu máu cơ tim cao hơn 6,4 lần ở BN ghép thận không có đái tháo đường, và cao hơn 20,8 lần ở BN ghép thận có đái tháo đường so với dân số chung.

Tỉ lệ suy tim sung huyết ở BN được ghép thận cao hơn từ hai đến năm lần so với tỉ lệ mắc bệnh trong dân số chung. Tỉ lệ suy tim sung huyết mới khởi phát ở BN được ghép thận là 10,2% sau ghép 12 tháng và 18,3% sau ghép 36 tháng.¹⁴ Rối loạn chức năng tâm trương thất trái hiện diện ở 45% BN được ghép thận.¹⁵

Tần suất phì đại thất trái dao động từ 50 đến 70% ở BN được ghép thận, và có liên quan đến sự gia tăng mức độ rối loạn nhịp thất.¹⁶ Phì đại thất trái có ở hầu hết BN được điều trị thay thế thận và có liên quan đến kết cục xấu. Ghép thận dẫn đến sự thoái lui của phì đại tâm thất trái cùng với sự bình thường hóa huyết áp. Sự thoái lui của phì đại thất trái tiếp tục diễn ra trong 2 năm đầu sau khi ghép. Tuổi cao và THA có thể làm chậm quá trình này.¹⁶



Hình 1.3. Các yếu tố nguy cơ tim và kết cục tim mạch sau ghép thận

“Nguồn: Birdwell, 2021”¹⁷

Các nghiên cứu ban đầu của Kasiske và cộng sự theo dõi hơn 1000 BN ghép thận ở một trung tâm duy nhất tại Hoa Kỳ, đã chỉ ra BN ghép thận có tỉ lệ cao mắc các bệnh lý tim mạch, cũng như các biến cố và tử vong do nguyên nhân tim mạch. Tác giả cũng ghi nhận rằng các yếu tố nguy cơ tim mạch thông thường bao gồm tuổi, giới tính, hút thuốc lá và đái tháo đường (đã có từ trước hoặc mới mắc sau ghép) có liên quan đến tiến triển của các bệnh lý tim mạch. Nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch tăng từ 3% đến 5% mỗi năm; nam giới và BN đái tháo đường có nguy cơ mắc các biến cố tim mạch tăng gấp hai lần. Tuy nhiên, các yếu tố nguy cơ mạnh nhất là bệnh mạch vành, bệnh mạch máu ngoại biên, hoặc bệnh mạch máu não đã có từ trước, điều này phản ánh tầm quan trọng của gánh nặng bệnh tim mạch nền của BN tại thời điểm ghép.¹⁸

Phân tích ban đầu của Kasiske cho thấy không có mối liên hệ nào giữa nồng độ Triglyceride, Cholesterol toàn phần và LDL-C sau ghép với các biến cố tim mạch ở BN sau ghép thận. Tuy nhiên, một phân tích lớn hơn sau đó đã chỉ ra mối liên quan giữa tăng lipid máu với tăng nguy cơ các biến cố tim mạch dài hạn. Các quan sát tương tự cũng đã được báo cáo trong các nghiên cứu đơn trung tâm tại Châu Âu¹⁹, tăng triglyceride máu làm tăng nguy cơ tử vong và biến cố tim mạch không tử vong sau ghép ($p < 0,007$).

Trong nghiên cứu tiên cứu đa quốc gia PORT (Patient Outcomes in Renal Transplantation), theo dõi 23.575 BN người lớn được ghép thận trong thời gian trung bình là 4,5 năm. Bệnh tim mạch được định nghĩa gộp gồm tình trạng thiếu máu cơ tim, can thiệp mạch vành và tử vong do tim. Tỷ lệ mới mắc bệnh tim mạch tích lũy là 3,1%, 5,2% và 7,6% tương ứng ở các thời điểm 1, 3 và 5 năm sau ghép. Trong năm đầu tiên, phân bố các biến cố là nhồi máu cơ tim không tử vong (49%), can thiệp mạch vành (38%), và tử vong do tim (13%); sau 1 năm các tỷ lệ này tương ứng là 39%, 38% và 23%. Các yếu tố nguy cơ tim mạch có thể thay đổi được là các yếu tố có giá trị tiên lượng rất kém về các biến cố tim và giá trị này thay đổi theo thời gian sau ghép. Các biến cố tim mạch sớm có thể được dự đoán bởi tuổi, giới nam, tiền sử ung thư hoặc đái tháo đường, béo phì, bệnh tim mạch sẵn có (bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh mạch máu ngoại biên, hoặc bệnh mạch máu não), thận ghép từ người hiến đã chết, và thời gian lọc máu trước ghép. Các yếu tố nguy cơ thông thường như hút thuốc lá, tăng cholesterol máu và THA không có giá trị dự đoán có ý nghĩa thống kê, mặc dù chúng có tương quan với tiền sử bệnh lý tim mạch. Các biến cố tim mạch muộn phụ thuộc vào chức năng thận ghép kém (eGFR thấp; và các yếu tố ảnh hưởng xấu đến chức năng thận ghép như thải ghép cấp, trì hoãn chức năng thận ghép, và bệnh tăng sinh bạch huyết hậu ghép), đái tháo đường mới mắc hậu ghép, và yếu tố chủng tộc.²⁰

1.3.2. Các thay đổi cấu trúc và chức năng tim sau ghép thận

Phì đại thất trái (PĐTT), dày vách liên thất và thành sau thất trái, giảm chức năng tâm thu thất trái, rối loạn chức năng tâm trương (RLCNTTr) thất trái... rất thường gặp ở BN bệnh thận mạn.²¹ PĐTT ở BN BTMGĐC là dấu chứng nổi bật và thường gặp nhất do nhiều nguyên nhân phối hợp. Rối loạn hệ thần kinh tự động đóng vai trò trong việc gây rối loạn chức năng tâm thu (RLCNTT) thất trái.

Tình trạng xơ hóa, cứng thất trái làm đồ đầy thất trái bất thường và chậm thư giãn thất trái. Sự tăng ít thể tích thất trái có thể gây sung huyết phổi, giảm thể tích có thể giảm áp lực đồ đầy dẫn đến hạ huyết áp hệ thống và rối loạn huyết động.²² RLCNTTr thất trái có thể gây suy tim sung huyết, siêu âm tim có thể phát hiện RLCNTTr thất trái sớm khi chưa có triệu chứng trên lâm sàng. Rối loạn thư giãn bất thường xảy ra sớm của RLCNTTr thất trái do THA, bệnh động mạch vành, bệnh cơ tim phì đại; có thể xảy ra trước PĐTT.

Suy tim do nhiều cơ chế: suy tim trái thường do THA, quá tải muối nước, do thiếu máu, bệnh mạch vành, suy tim cung lượng cao thứ phát sau thiếu máu, bệnh cơ tim do urê máu cao.²³ Tổn thương tim ở BN BTMGĐC do: quá trình xơ vữa nhiều hơn trên động mạch, bệnh lý vi mạch máu xảy ra sớm, rối loạn chức năng nội mạc động mạch vành, giảm khả năng dự trữ năng lượng tại tim do urê máu cao, tăng hoạt giao cảm.

1.3.2.1. Phì đại thất trái sau ghép thận

Phì đại thất trái (PĐTT) phổ biến và hiện diện ở 40-60% BN ghép thận. PĐTT chiếm tỉ lệ cao nhất trong các bất thường cấu trúc tim khi khảo sát bằng siêu âm tim ở BN ghép thận. Nghiên cứu của Arjona B.J.D.²¹ (2010), ở 356 BN ghép thận có 244 BN PĐTT chiếm tỉ lệ 68,5%, tràn dịch màng tim 6,5%, hở van 2 lá 28,1% do dẫn vòng van, hở van động mạch chủ 14,6% do vôi hóa van, van động mạch chủ 2 lá, hở van 3 lá 14,9%. Nghiên cứu tại Việt Nam vào năm

2000, trên 16 BN ghép thận tại bệnh viện Chợ Rẫy từ năm 1992 đến năm 2000, cho thấy có 75% BN có biểu hiện dày thất trái trên điện tâm đồ và siêu âm tim.

PĐTT là một phản ứng thích ứng với sự tăng thể tích và sau đó là THA thứ phát tiếp theo. PĐTT ở BN BTMGĐC do nhiều nguyên nhân phối hợp. Các nguyên nhân cơ bản phổ biến nhất bao gồm THA, thiếu máu, cường tuyến cận giáp, vôi hóa van động mạch chủ, dẫn đến tắc nghẽn đường ra thất trái, và làm xấu đi chức năng thận ghép. Tăng urê máu làm rối loạn chuyển hóa và là độc chất đối với tim. THA lâu dài làm tăng gánh hậu tải thất trái gây PĐTT. Sự quá tải thể tích tuần hoàn, thiếu máu, giảm albumin máu, thông nối động - tĩnh mạch. Hiện tượng cường phó cận giáp thứ phát làm tăng nồng độ hormon cận giáp, tăng sản xuất canxi-phospho tác động trực tiếp lên tế bào cơ tim, gây nên bệnh cơ tim do urê máu tăng cao. Rối loạn hệ thần kinh tự động đóng vai trò trong việc gây rối loạn chức năng tâm thu thất trái. Sau khi ghép thận, PĐTT đã được chứng minh là cải thiện khi đo bằng siêu âm tim, sự hồi phục PĐTT này đã được quan sát đến hai năm sau ghép.

Nghiên cứu của Montanoro D.²⁴ (2005), trên 23 BN ghép thận cho thấy giảm có ý nghĩa khối cơ thất trái; với trước ghép là $246,2 \pm 83,6$ g, sau ghép là $202,7 \pm 57,8$ g ($p < 0,01$) và chỉ số LVMI giảm có ý nghĩa từ $161,4 \pm 48,2$ g/m² xuống còn $122,1 \pm 27,7$ g/m² ($p < 0,007$), tỉ lệ PĐTT giảm có ý nghĩa từ 76% xuống còn 35% ($p < 0,03$), hiệu quả giảm này có liên quan vào sự giảm huyết áp. PĐTT là yếu tố nguy cơ độc lập của đột tử, suy tim, bệnh động mạch vành, rối loạn nhịp tim, tử vong tim mạch ở người bình thường và BN lọc thận. Ghép thận là một trong những phương pháp điều trị thay thế thận tốt nhất nhằm cải thiện các biến chứng urê máu tăng cao, giảm huyết áp và giảm quá tải thể tích từ đó làm giảm PĐTT. Giảm PĐTT làm giảm tử vong tim mạch sau ghép thận.⁶

Nghiên cứu của Iqbal M.M. (2006), trên 22 BN ghép thận cho thấy sự thay đổi hình thái tim liên quan chặt chẽ với mức độ thiếu máu, THA. Việc cải

thiện tình trạng thiếu máu, huyết áp hạ thấp làm ảnh hưởng lớn đến sự biến đổi hình thái và chức năng tim.²⁵

Kết quả nghiên cứu của Namazi M.H.²⁶ (2010) trên 47 BN ghép thận, cho thấy chỉ số khối lượng cơ thất trái giảm có ý nghĩa trước ghép $LVMI = 120\text{g/m}^2$ và sau ghép $LVMI = 110\text{g/m}^2$ ($p = 0,002$).

Theo nghiên cứu của Jasminka Dzemic²⁷ (2010) cho thấy tỉ lệ PĐTT giảm có ý nghĩa sau ghép ($p < 0,01$). Ở BN BTMGĐC thì PĐTT là sự đáp ứng với gánh nặng thể tích và áp lực hậu tải thất trái. Sau ghép thận tình trạng tăng urê máu được cải thiện dẫn đến sự bình thường hóa co bóp thất trái, làm thoái triển PĐTT, cải thiện sự dẫn lớn các buồng tim. Ngoài ra ghép thận làm cải thiện tình trạng thiếu máu, giảm albumin máu, cường cận giáp, giảm quá tải thể tích.²⁷

Theo kết quả nghiên cứu của İsmail Koçyiğit²⁸ (2012), trên 40 BN ghép thận cho thấy chỉ số IVSd giảm từ $12,5 \pm 2,2\text{ mm}$ xuống còn $11,5 \pm 1,3\text{ mm}$ ($p = 0,001$). Việc giảm kích thước này do giảm huyết áp và quá tải thể tích sau ghép thận.²⁸

Theo kết quả của Nael Hawwa²³ (2015), ở 232 BN ghép thận có 65% bất thường khối lượng cơ thất trái, 28% có giảm chức năng thất trái. Tác giả cũng cho thấy PĐTT, dẫn thất trái và giảm chức năng tâm thu thất trái là yếu tố tiên đoán tử vong trên các BN sau ghép thận²³. Trước ghép thận, 57,9% BN PĐTT nặng, sau ghép tỉ lệ này giảm xuống 15,8% sự thay đổi có ý nghĩa ($p < 0,001$).

Sau ghép thận chức năng thận trở về bình thường giảm tình trạng quá tải thể tích, huyết áp giảm, giảm cả hậu tải và tiền tải từ đó cải thiện các thông số hình thái và chức năng tim. Một số BN sau ghép chỉ số khối lượng cơ thất trái còn cao do vấn đề THA chưa khống chế tốt, ngoài ra thuốc ức chế calcineurin, corticoid cũng góp phần làm THA và PĐTT.

PĐTT duy trì trong năm đầu tiên sau ghép thận và làm tăng bệnh suất và tử suất của BN. Hơn nữa, phì đại thất trái đã được chứng minh là yếu tố dự đoán mạnh nhất về tử vong do mọi nguyên nhân cùng với đái tháo đường ở BN ghép thận.

1.3.2.2. Thay đổi đường kính thất trái sau ghép thận

Thay đổi đường kính thất trái sau ghép thận là một biểu hiện thường gặp. Theo nghiên cứu của McGregor E. (1998), trên 141 BN ghép thận cho thấy đường kính thất trái cuối tâm trương LVDd từ 58 mm giảm xuống còn 52 mm ($p < 0,001$).

Nghiên cứu của McGregor E. (2000), trên 67 BN ghép thận cho thấy có sự giảm có ý nghĩa của đường kính thất trái cuối tâm thu trước ghép thận là 37 mm và sau ghép thận là 33 mm ($p = 0,03$).²⁹

Theo kết quả nghiên cứu của İsmail Koçyiğit (2012), trên 40 BN ghép thận cho thấy chỉ số LVDd từ 48 ± 5 mm giảm còn 45 ± 6 mm ($p = 0,01$), chỉ số LVDs từ 33 ± 4 mm giảm còn 29 ± 4 mm ($p < 0,001$). Việc giảm kích thước này do giảm quá tải thể tích sau ghép thận.²⁸

BTMGĐC có hiện tượng quá tải thể tích, thiếu máu, THA, hở van 2 lá dù là hở cơ năng, tăng gánh hậu tải, thông động- tĩnh mạch, phì đại và xơ hóa cơ tim... là những yếu tố làm tăng thể tích và dẫn buồng tim trái.

Ở BN sau ghép thận, tình trạng quá tải thể tích giảm đáng kể, giảm huyết áp, giảm thiếu máu, đóng thông động- tĩnh mạch. Tất cả làm giảm kích thước của thất trái.

Nghiên cứu của Shimony S³⁰ trên 113 BN ghép thận cho thấy tốc độ lọc cầu thận ước tính sau ghép tương quan trực tiếp với chức năng tâm thu thất trái và tương quan nghịch với kích thước thất trái, độ dày thành thất trái, đường kính nhĩ trái và áp lực động mạch phổi tâm thu. Trên những BN có chức năng

thận ghép, có sự giảm đáng kể cả đường kính thất trái và áp lực động mạch phổi tâm thu.

1.3.2.3. Thay đổi chức năng thất trái sau ghép thận

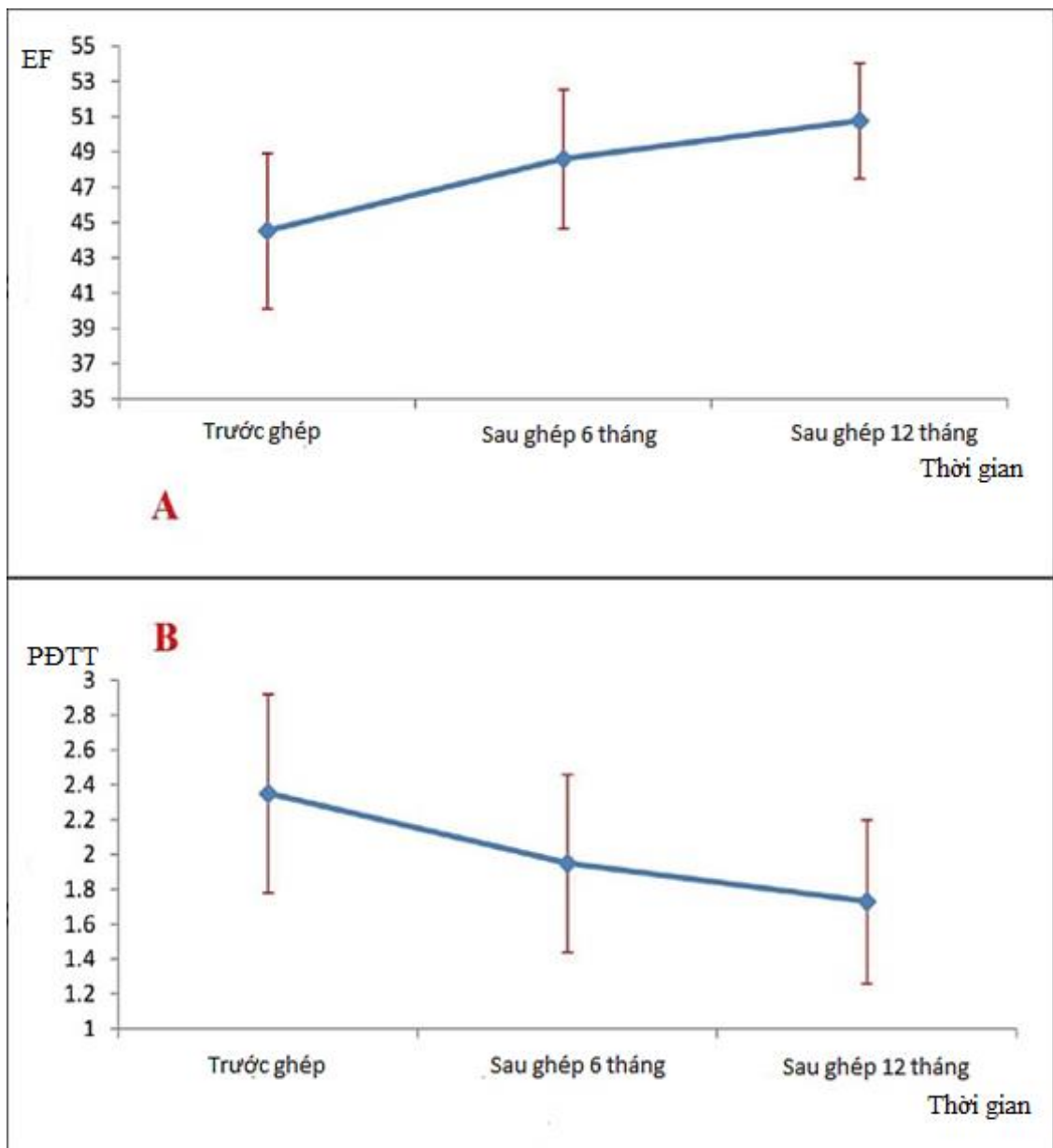
Sau ghép thận, có nhiều nghiên cứu cho thấy có sự thay đổi chức năng thất trái sau ghép thận theo hướng tích cực.

Theo Ferreira S.R.³¹ (2002), nghiên cứu trên 24 BN ghép thận và theo dõi sau ghép 3 - 6 - 12 tháng, cho thấy việc giảm urê máu ở BN sau ghép thận đã giảm hoàn toàn RLCNTT, thoái triển PĐTT, cải thiện sự dẫn thất trái. Giảm PĐTT phụ thuộc chức năng thận, giảm huyết áp tâm thu.

Theo Dzemic J.³² (2010), nghiên cứu 30 BN ghép thận, sau một năm cho thấy tỉ lệ RLCNTT thất trái giảm có ý nghĩa từ 70% xuống còn 40% sau ghép ($p = 0,015$).

Kết quả nghiên cứu của Naklinin B.⁵ (2012), trên 40 BN ghép thận cho thấy phân suất tống máu thất trái tăng có ý nghĩa từ mức trước ghép là $(59 \pm 5)\%$ lên mức sau ghép là $(67 \pm 6)\%$ ($p < 0,001$), sau một năm.

Nghiên cứu của tác giả Hamidreza Omrani³³ vào năm 2017 trên 181 BN ghép thận cho thấy có sự thay đổi đáng kể sau ghép 6 và 12 tháng so với trước ghép, và cả 6 tháng so với 12 tháng kể từ khi ghép thận đối với các BN trên siêu âm tim. Chức năng tâm thu thất trái cải thiện rõ với PSTM (%) trước ghép là: $44,53 \pm 4,40$, sau ghép 6 tháng: $48,61 \pm 3,94$, và sau ghép 12 tháng: $50,77 \pm 3,28$. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy tác động tích cực của ghép thận lên chức năng thất trái thông qua đánh giá trên siêu âm tim. Từ đó có thể thấy rằng so với việc tiếp tục lọc máu trên BN BTMGĐC, ghép thận không những làm ngừng các tiến triển xấu chức năng tim dưới tác động của bệnh thận mạn hoặc lọc máu mà còn cải thiện lại chức năng hệ tim mạch, đặc biệt là chức năng co bóp thất trái.



Hình 1.4. Diễn tiến phân suất tổng máu thất trái (Hình A) và phì đại thất trái (Hình B) dựa trên siêu âm tim trước và sau ghép thận 6 – 12 tháng

“Nguồn: Hamidreza Omrani, 2017”³³

Những BN BTMGĐC với phân suất tổng máu thất trái giảm làm giảm khả năng được ghép thận hơn so với BN có chức năng thất trái bảo tồn do tăng nguy cơ gặp biến cố tim mạch chu phẫu cao hơn, mặc dù ghép thận làm giảm đáng kể các yếu tố nguy cơ trên. Do ảnh hưởng lâu dài của lọc máu trên chức năng tim mạch và các biến cố tim mạch, gây nên các thay đổi trực tiếp cho BN

BTMGĐC làm chức năng thất trái giảm, từ đó phải trì hoãn ghép thận cho các BN này. Việc lọc máu lâu dài tác động đến chức năng tim mạch và các biến cố tim mạch, gây ra những ảnh hưởng trực tiếp về thể chất và tâm lý, kinh tế và làm giảm khả năng sống còn của BN. Trong khi ghép thận giúp cải thiện chức năng tim như: phân suất tống máu thất trái và giảm các biến cố tim mạch và khả năng sống còn.

1.3.2.4. Thay đổi áp lực động mạch phổi tâm thu sau ghép

Tăng áp động mạch phổi thường gặp trên BN BTMGĐC, đó là hậu quả đồng thời là một yếu tố tiên lượng xấu cho BN lọc thận. Trong quá trình điều trị thay thế thận, vôi hóa phổi, cung lượng tim cao do lỗ rò động-tĩnh mạch cùng với các nguyên nhân khác như: thiếu máu, quá tải dịch, mất cân bằng nội tiết và chuyển hóa do tăng urê huyết và giảm chức năng tế bào nội mô là một trong những cơ chế khác nhau gây tăng áp động mạch phổi được chứng minh trong nước qua nghiên cứu của tác giả Đỗ Doãn Lợi (2004).³⁴

Áp lực động mạch phổi tâm thu sau ghép thường giảm nhiều. So với trước ghép thận, có sự thay đổi rõ trị số áp lực động mạch phổi tâm thu trung bình sau thời gian theo dõi sau ghép thận trung bình 53 tháng, theo báo cáo năm 2011 của tác giả Bozbas³⁵: $45,9 \pm 8,8$ mmHg trước ghép so với $41,8 \pm 7,4$ mmHg sau ghép, $p < 0,0001$). Kết quả nghiên cứu này cho thấy khả năng cải thiện tình trạng tăng áp động mạch phổi trên BN ghép thận so với việc điều trị lọc máu kéo dài.

Theo báo cáo được đăng vào tháng 07 năm 2021 của tác giả Michelle C. Nguyen³⁶, trong 90819 BN được ghép thận có 2,9% BN có tăng áp động mạch phổi. Các BN tăng áp động mạch phổi có nguy cơ cao chậm chức năng thận ghép, chết do suy chức năng thận ghép. Tuy nhiên các BN này giảm 46% nguy cơ tử vong khi so với các BN chờ ghép thận (HR: 0,54; 95%CI: 0,48-0,61; $p < 0,01$).³⁶

Thay đổi chuyển hóa và viêm mạn tính xuất hiện ở giai đoạn sớm của bệnh thận mạn và BTMGĐC, làm cho bệnh thận mạn trở thành một trong những yếu tố nguy cơ tim mạch quan trọng nhất. Sau khi ghép thận thành công, những thay đổi này có thể trở về bình thường hoặc vẫn còn tồn tại dai dẳng. Những thay đổi chuyển hóa thường gặp sau ghép thận gồm rối loạn dinh dưỡng, đái tháo đường mới mắc hậu ghép, hội chứng chuyển hoá, béo phì, rối loạn lipid máu, loãng xương do bệnh thận mạn, và THA sau ghép thận.⁴⁷

1.4. Ảnh hưởng điều trị ức chế miễn dịch lên thay đổi tim mạch – chuyển hóa

Bảo tồn chức năng và kéo dài đời sống thận ghép chủ yếu dựa vào thuốc UCMD trở thành mục tiêu quan trọng trong ghép thận (phần phụ lục). Thuốc UCMD được dùng sớm trước mổ, ngay tại phòng mổ, và hầu hết BN phải dùng kéo dài trong suốt đời sống của thận ghép. Chọn lựa và điều chỉnh thuốc UCMD thích hợp cho từng đối tượng, cân bằng giữa lợi ích chống thải ghép và tác hại nhiễm trùng cơ hội, bệnh lý ác tính sau ghép cùng các tác dụng ngoại ý của thuốc vẫn là một thử thách đối với các nhà thực hành lâm sàng ghép thận.

1.4.1. Ảnh hưởng của thuốc ức chế miễn dịch lên huyết áp sau ghép thận

1.4.1.1. Corticosteroid

Steroid liều cao thường được sử dụng để UCMD trong giai đoạn quanh ghép. Cơ chế của THA do steroid gây ra là chưa rõ ràng, nhưng đây có thể do tăng kháng lực động mạch do thay đổi trong đáp ứng của các áp thụ quan. Vì liều steroid hơn 20 mg prednisone mỗi ngày là ngưỡng gây THA, steroid tĩnh mạch liều cao có thể góp phần gây THA trong giai đoạn ngay sau ghép.³⁷

1.4.1.2. Nhóm ức chế calcineurin

Các thuốc ức chế calcineurin có liên quan đến THA ở BN sau ghép thận và gây ra sự gia THA đáng kể. Cơ chế gây THA phức tạp và liên quan đến sự co thắt mạch máu thận, mạch máu hệ thống và giữ muối.

Cyclosporine gây THA thông qua một số cơ chế bao gồm kích hoạt hệ thần kinh giao cảm và giảm các chất dẫn mạch mạnh như prostaglandin và nitric oxide. Cyclosporine và tacrolimus đều điều chỉnh biểu hiện gen endothelin-1 và kích thích sự phóng thích endothelin-1 từ các mô và tế bào khác nhau của thận.⁷¹

Chuyển đổi từ cyclosporine sang tacrolimus đã cho thấy hiệu quả có lợi của việc giảm HATTh trung bình trong một số nghiên cứu^{72,73}, mặc dù dựa trên phân tích gộp, về mặt tổng thể chưa chứng minh được lợi ích.⁴¹

1.4.2. Ảnh hưởng của thuốc ức chế miễn dịch lên chuyển hoá sau ghép thận

1.4.2.1. Ảnh hưởng lên đường huyết sau ghép thận

1.4.2.1.1. Corticosteroid

Corticosteroid, gây ra tình trạng đề kháng insulin và có liên quan đến tiến triển của đái tháo đường ở các nhóm BN khác. Các nghiên cứu quan sát cho thấy việc giảm liều steroid làm giảm tỉ lệ ĐTĐMKP, cũng như có thể đảo ngược bệnh lý này, và phục hồi độ nhạy với insulin, mặc dù các nghiên cứu ngẫu nhiên đánh giá ngưng corticosteroid sớm không ủng hộ cho kết quả này.⁶⁰

Nghiên cứu của Woodle và cộng sự cho thấy không có sự thay đổi về tỉ lệ ĐTĐMKP ở BN ghép thận khi ngừng sử dụng corticosteroid sớm so với việc điều trị corticosteroid dài hạn, nhưng cho thấy xu hướng giảm liều insulin ở những BN có ĐTĐMKP.⁷⁵

Pirsch và cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi về việc ngưng corticosteroid sớm so với điều trị corticosteroid dài hạn (prednisone 5 mg/ngày). Trong hơn 5 năm theo dõi, không có sự cải thiện đáng kể về nhu cầu insulin hoặc HbA1c.⁷⁴

1.4.2.1.2. Nhóm ức chế calcineurin

Nhóm thuốc ức chế calcineurin cũng có thể góp phần vào tiến triển của đái tháo đường. Tacrolimus gây đái tháo đường nhiều hơn so với cyclosporine.

Điều này phản ánh vai trò của các protein liên kết FK nội bào đặc hiệu với tacrolimus đối với bài tiết insulin, và có lẽ là cơ chế phổ biến mà qua đó các chất ức chế mTOR thúc đẩy sự phát triển của ĐTĐMKP.⁶¹

Tổng hợp Cochrane của 123 báo cáo từ 30 thử nghiệm đã xác định tacrolimus vượt trội hơn cyclosporine trong việc cải thiện khả năng sống còn của thận ghép và ngăn ngừa thải ghép cấp, nhưng làm tăng số trường hợp ĐTĐMKP cũng như tác dụng phụ trên thần kinh và đường tiêu hóa. Điều trị 100 BN ghép thận với tacrolimus thay vì cyclosporine sẽ tránh được 12 trường hợp thải ghép cấp và 02 trường hợp mất chức năng mảnh ghép, nhưng lại gây thêm 05 trường hợp tiểu đường phụ thuộc insulin.⁴¹

Nghiên cứu DIRECT so sánh phác đồ cyclosporine và tacrolimus trong ghép thận, đã cho thấy phác đồ tacrolimus có liên quan đến tỉ lệ tiến triển đến ĐTĐMKP cao hơn. Hơn nữa, nghiên cứu xác nhận rằng việc sử dụng tacrolimus so với cyclosporine có liên quan đến việc giảm tiết insulin.⁷⁶

Phân tích hậu nghiệm của thử nghiệm FAVORIT xác nhận mối liên quan của điều trị tacrolimus với nguy cơ đái tháo đường hậu ghép tăng cao.⁷⁷ Các nghiên cứu sau đó ủng hộ việc chuyển tacrolimus sang cyclosporine ở BN có ĐTĐMKP sau ghép thận để cải thiện lượng đường lúc đói và nhu cầu insulin, không làm tăng các đợt thải ghép, nhưng có thể gây tăng cân ở nhóm cyclosporine.

1.4.2.2. Ảnh hưởng của thuốc ức chế miễn dịch lên lipid máu

Các liệu pháp điều trị UCMD mới nhấn mạnh vào việc cá thể hoá điều trị. Điều này đặc biệt quan trọng ở nhóm BN ghép thận cao tuổi - những người có xác suất tác dụng phụ do điều trị là tương đối cao.⁷⁸ Thuốc có khả năng gây rối loạn lipid máu nhiều nhất là glucocorticoid; chất ức chế calcineurin (CNI), đặc biệt là cyclosporine; và chất ức chế mTOR (Bảng 1.4).⁶⁶

Bảng 1.4. Ảnh hưởng các thuốc ức chế miễn dịch đối với lipid máu

Thuốc	TC	LDL-C	HDL-C	TG
Cyclosporine	↑↑	↑↑	↓	↑↑
Tacrolimus	↑	↑	↓	↑
Sirolimus	↑↑	↑↑	↓	↑↑↑
Prednisone	↑	↑	↑	↑
Mycophenolate mofetil	-	-	-	-
Azathioprine	-	-	-	-
Betacept	↓	↓	↑	↓

“Nguồn: Chnielnicka K, 2022”⁶⁶

1.4.2.2.1. Glucocorticoids

Glucocorticoid có thể làm thay đổi thành phần lipid qua nhiều con đường. Glucocorticoid làm tăng nồng độ Cholesterol toàn phần bằng cách kích thích tân tạo lipid tại gan (chủ yếu là VLDL), ức chế lipoprotein lipase (LPL), lipase gan và điều hòa xuống các thụ thể LDL (LDL-R) ở gan. Dẫn đến sản xuất lipid nhiều hơn và giảm độ thanh thải LDL và VLDL. Nồng độ Cholesterol toàn phần tăng là do steroid kích thích enzym HMG CoA reductase. Hơn nữa, glucocorticoid còn gây ra đề kháng insulin và tăng cân đột ngột sau phẫu thuật do tăng cảm giác thèm ăn.⁶⁴ Nồng độ VLDL, cholesterol toàn phần và triglyceride đã được báo cáo là tăng phụ thuộc vào liều. Nhiều nghiên cứu gần đây báo cáo nồng độ triglyceride tương đối thấp hơn ở BN ghép thận do xu hướng ngưng sử dụng glucocorticoid.^{64,79} Việc ngừng sử dụng steroid có liên quan đến nồng độ cholesterol giảm đáng kể, và giảm nhẹ cân nặng nhưng có thể là nguyên nhân dẫn đến tỉ lệ thải ghép cấp tính sớm cao hơn. Điều này cũng

phụ thuộc vào thuốc UCMD và liều lượng sử dụng trong phác đồ điều trị. Hơn nữa, việc tránh sử dụng steroid và việc điều trị duy trì steroid có kết quả lipid máu tương đương ở BN ghép thận có nguy cơ miễn dịch thấp.⁸⁰

Mặc dù có nhiều tác dụng phụ, glucocorticoid vẫn là một thành phần quan trọng của liệu pháp UCMD sau ghép thận, và phần lớn BN dùng liều duy trì 5 mg prednisone/ngày.⁸¹

1.4.2.2.2. Ức chế Calcineurin

Cyclosporine A được chuyển hóa ở gan và ức chế sản xuất và bài tiết axit mật – con đường bài tiết cholesterol. Đào thải cholesterol qua mật là giai đoạn cuối cùng của quá trình vận chuyển ngược chiều cholesterol từ các tế bào ngoại vi đến gan. Cơ chế thanh thải cholesterol bị suy giảm có thể hình thành mảng xơ vữa. Cyclosporine A làm giảm hoạt động ly giải mỡ của LPL và lipase gan, và kích thích quá trình tạo mỡ ở gan. Nồng độ apolipoprotein C-III (Apo-CIII) tăng cao ở những BN ghép thận được điều trị bằng thuốc ức chế Calcineurin. Vì Apo-CIII can thiệp vào nhiều chức năng của LPL, lipase gan và LDL-R, vai trò của nó đối với triglycerid máu có thể rất quan trọng. Rối loạn lipid máu thường gặp hơn ở các BN ghép thận được điều trị với cyclosporine A so với tacrolimus.⁶⁶

1.4.2.2.3. Ức chế mTOR

Sirolimus và everolimus là các thuốc UCMD ít mạnh hơn so với nhóm ức chế calcineurin. Rối loạn lipid máu cũng là một trong những tác dụng phụ thường gặp nhất ở những BN được điều trị bằng nhóm thuốc ức chế mTOR. Mức apolipoprotein B-100 (ApoB100) tăng lên đã được báo cáo ở những BN ghép thận được điều trị với sirolimus với nồng độ VLDL và LDL tăng cao. Cơ chế bệnh sinh chính xác vẫn chưa được biết rõ, mặc dù một số cơ chế có thể tham gia như giảm dị hóa ApoB100, tăng tiết VLDL và tăng biểu lộ lipase mô

mỡ. Hơn nữa, sirolimus ức chế LDL-R và làm giảm sự hấp thu LDL ở gan và sự kết hợp của axit béo tự do vào VLDL. Điều đáng nói là everolimus và sirolimus có hiệu ứng tương tự nhau đối với lipid máu, bất kể kết hợp với các thuốc UCMD khác.⁸²

Ngược lại, các chất ức chế mTOR cải thiện chức năng của nội mạc thông qua việc ức chế các cytokine gây viêm và điều hòa tế bào T và bạch cầu đơn nhân, có thể làm giảm sự tăng sinh của tế bào trơn và ổn định mảng xơ vữa. Tuy nhiên, do chưa có kết quả của các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng về thuốc ức chế mTOR và ảnh hưởng của chúng trên bệnh tim mạch, chưa chứng minh được lợi ích rõ ràng của tác dụng chống viêm so với tác dụng phụ gây rối loạn lipid máu.⁶⁶

1.4.2.2.4. Chất ức chế tổng hợp Purine

Thuốc chống tăng sinh như mycophenolate mofetil hoặc azathioprine có ít tác động đến lipid máu.⁸³

1.5. Các nghiên cứu trong và ngoài nước

1.5.1. Các nghiên cứu ngoài nước

Năm 2012 Naklinin B.⁵ đã nghiên cứu trên 40 BN ghép thận và cho kết quả cholesterol toàn phần và LDL cholesterol tăng sau 12 tháng ghép thận.

Năm 2013 Khalili N.⁸⁴ tiến hành nghiên cứu trên 3342 BN nhận thận và cho kết quả tỉ lệ tăng đường huyết là 22,5%.⁸⁴

Theo nghiên cứu Montanaro D.²⁴ (2005), PĐTT là yếu tố nguy cơ độc lập của đột tử, suy tim, bệnh động mạch vành, rối loạn nhịp tim, tử vong tim mạch ở người bình thường và BN lọc thận. Ghép thận là một trong những phương pháp điều trị thay thế thận tốt nhất nhằm cải thiện các biến chứng ure máu tăng cao, giảm huyết áp và giảm quá tải thể tích từ đó làm giảm PĐTT. Giảm PĐTT làm giảm tử vong tim mạch sau ghép thận.²⁴

Kết quả nghiên cứu của Naklinin B.⁵ (2012), trên 40 BN ghép thận cho thấy, chỉ số IVSd giảm từ $12,5 \pm 2,2$ mm xuống còn $11,5 \pm 1,3$ mm ($p = 0,001$), chỉ số LVDd từ 48 ± 5 mm giảm còn 45 ± 6 mm ($p = 0,01$), chỉ số LVDs từ 33 ± 4 mm giảm còn 29 ± 4 mm ($p < 0,001$), chỉ số khối lượng cơ thất trái giảm có ý nghĩa LVMI từ 114 ± 31 g/m² xuống còn 98 ± 13 g/m² ($p = 0,007$). Việc giảm kích thước này do giảm huyết áp và quá tải thể tích sau ghép thận, tăng có ý nghĩa phân suất tống máu thất trái EF trước ghép ($59 \pm 5\%$), sau ghép ($67 \pm 6\%$) ($p < 0,001$) sau ghép thận một năm.

Năm 2016, báo cáo của tác giả Wang JH cho thấy tỉ lệ sống còn thận ghép 5 năm cho bệnh nhân ghép thận lần đầu tại Mỹ là 72% - 85% cho nhận thận từ người hiến chết - người hiến sống, các tỉ lệ này theo thứ tự tại Úc là 81% - 90%, tại Châu Âu là 79% và 87%.⁸⁵

1.5.2. Các nghiên cứu trong nước

Năm 2006 nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Liêm⁸⁵ trên 90 BN ghép thận tại bệnh viện Chợ Rẫy cho thấy tỉ lệ BN THA trước ghép thận 88% và sau ghép là 20%. Trước ghép, 61% BN cần dùng phối hợp 4 đến 5 loại thuốc nhằm ổn định huyết áp trước, sau ghép chỉ cần 1 đến 2 loại thuốc kiểm soát được huyết áp. Đa số các rối loạn tim mạch như dày thất trái, dẫn thất trái, dẫn nhĩ trái, hở van 2 lá, hở van động mạch chủ, tăng áp phổi, tràn dịch màng tim cải thiện nhanh chóng và có ý nghĩa sau ghép thận 6 tháng ($p < 0,05$).⁸⁵

Năm 2010, Phạm Văn Bùi⁸⁷ đã nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu trên 33 BN ghép thận tại Bệnh viện Nhân dân 115. Kết quả có 75% BN bị rối loạn lipid máu, 35,7% BN có đái tháo đường sau ghép, 50% tăng cholesterol máu, 53,6% tăng triglyceride máu, 3,6% tăng LDL cholesterol, 28,6% giảm HDL cholesterol máu.⁸⁷

Năm 2013 trong kết quả của tác giả Nguyễn Hữu Thịnh⁸⁸ trên 57 BN được ghép thận tại Bệnh viện Chợ Rẫy cho thấy các tình trạng rối loạn tim

mạch như phì đại thất trái, dẫn thất trái, hở van 2 lá đều giảm có ý nghĩa sau ghép 6 tháng so với trước ghép.⁸⁸

Năm 2015 tác giả Lý Thụy Đoan Trinh⁸⁹ nghiên cứu trên 76 BN ghép thận tại Bệnh viện Chợ Rẫy theo dõi 6 tháng sau ghép, kết quả cho thấy đái tháo đường mới mắc sau ghép là 6,5%, tỉ lệ tăng cholesterol máu sau ghép là 75%, tỉ lệ giảm HDL cholesterol máu sau ghép là 22,4%, tăng triglyceride máu sau ghép là 82,9%.⁸⁹

Năm 2018, nghiên cứu của tác giả Châu Minh Trí⁹⁰ trên 168 BN ghép thận tại bệnh viện Chợ Rẫy cho thấy sau ghép 1 năm chỉ số khối lượng cơ thất trái từ $172,5 \pm 57,3 \text{ g/m}^2$ trước ghép giảm còn $110,6 \pm 31,5 \text{ g/m}^2$, $p < 0,001$. Tỉ lệ phì đại thất trái trước ghép là 88,1% và sau ghép là 48,8%, $p < 0,001$.

Tất cả các nghiên cứu trong nước chỉ đánh giá các thay đổi về tim mạch hay chuyển hóa trong thời gian ngắn, từ 6 tháng tới 1 năm và chưa khảo sát về tỉ lệ tử vong cũng như tình trạng mất chức năng thận ghép. Do đó cần 1 nghiên cứu đánh giá các thay đổi này trong thời gian dài hơn và tìm các yếu tố nền có khả năng ảnh hưởng lên các thay đổi này, cũng như các yếu tố có nguy cơ ảnh hưởng lên tử vong hoặc mất chức năng thận ghép.

Chương 2:

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Tiến hành phương pháp nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Đối tượng bệnh nhân

Các bệnh được ghép thận và tái khám tại phòng khám ghép thận Bệnh viện Chợ Rẫy.

2.2.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh

BN bị bệnh thận mạn giai đoạn cuối được ghép thận từ năm 2014 đến năm 2017 và hiện đang được theo dõi ít nhất 5 năm tại phòng khám ghép thận Bệnh viện Chợ Rẫy hoặc tới khi BN tử vong nếu chưa đủ 5 năm.

Từ đủ 16 tuổi trở lên.

2.2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

Hồ sơ không ghi nhận các biến nền chính trong nghiên cứu

BN ghép thận từ nơi khác.

BN tái khám tại bệnh viện khác.

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu: từ 06/2021 đến 12/2022.

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Chợ Rẫy Thành phố Hồ Chí Minh.

2.4. Cỡ mẫu

Công thức tính cỡ mẫu:

$$n = \frac{Z_{(1-\alpha/2)}^2 P(1-P)}{d^2}$$

Với: $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$

$\alpha = 0,05$ (xác suất sai lầm loại 1)

$d = 0,05$ (sai số cho phép)

Bảng 2.1. Bảng tính cỡ mẫu theo từng mục tiêu

Nghiên cứu	Kết quả	N
Lê Thanh Liêm ⁸⁵	Tăng huyết áp sau ghép 20%	246
Lý Thụy Đoan Trinh ⁸⁹	Đái tháo đường mới khởi phát sau ghép 6,5%	94
Wang JH ⁸⁵	Tỉ lệ sống còn thận ghép 5 năm là 85%	195

Cỡ mẫu chung là N=246.

2.5. Các biến số nghiên cứu

Bảng 2.2. Định nghĩa các biến trong nghiên cứu

Tên biến	Nhóm biến	Loại biến	Đo lường, giá trị
Tuổi	Độc lập	Liên tục	Tuổi
Giới	Độc lập	Nhị phân	Nam, Nữ
Tăng huyết áp	Độc lập	Nhị phân	Có, Không
Đái tháo đường	Độc lập	Nhị phân	Có, Không
Tần số tim	Độc lập	Liên tục	Lần/phút
HA tâm thu	Độc lập	Liên tục	mmHg
HA tâm trương	Độc lập	Liên tục	mmHg
BMI	Độc lập	Liên tục	Kg/m ²
Hb	Độc lập	Liên tục	g/L
Hct	Độc lập	Liên tục	%
Đường huyết đói	Độc lập	Liên tục	mg/dL
HbA1C	Độc lập	Liên tục	%
BUN	Độc lập	Liên tục	mg/dL
Creatinin	Độc lập	Liên tục	mg/dL

Tên biến	Nhóm biến	Loại biến	Đo lường, giá trị
eGFR	Phụ thuộc	Liên tục	mL/phút/1,73m ² da
ALT	Độc lập	Liên tục	U/L
AST	Độc lập	Liên tục	U/L
Cholesterol TP	Độc lập	Liên tục	mmol/L
HDL-C	Độc lập	Liên tục	mmol/L
LDL-C	Độc lập	Liên tục	mmol/L
Triglycerid	Độc lập	Liên tục	mmol/L
Natri	Độc lập	Liên tục	mmol/L
Kali	Độc lập	Liên tục	mmol/L
Acid Uric	Độc lập	Liên tục	U/L
Đạm niệu	Độc lập	Liên tục	mg/dL
Hồng cầu niệu	Độc lập	Liên tục	RBC/uL
Bạch cầu niệu	Độc lập	Liên tục	WBC/uL
LVEF	Độc lập	Liên tục	%
PAPs	Độc lập	Liên tục	mmHg
Phì đại thất trái	Độc lập	Nhị phân	Có, Không
Phì đại đồng tâm	Độc lập	Nhị phân	Có, Không
Thoái triển phì đại thất trái	Độc lập	Nhị phân	Có, Không
Thuốc điều trị	Độc lập	Nhị phân	Có, Không
Đái tháo đường khởi phát sau ghép	Độc lập	Nhị phân	Có, Không
Thời gian phát hiện bệnh thận mạn	Độc lập	Liên tục	tháng
Thời gian lọc máu	Độc lập	Liên tục	tháng
Tử vong	Độc lập	Nhị phân	Có, Không
Mất chức năng thận ghép	Độc lập	Nhị phân	Có, Không
Thời gian sống còn	Độc lập	Liên tục	tháng

2.6. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu

Hồi cứu trên hồ sơ các BN được ghép thận tại bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 01/01/2014 đến 31/12/2017 và tái khám lại tại phòng khám Ghép thận Bệnh viện Chợ Rẫy.

2.6.1. Thông tin về lâm sàng

Thu thập các thông tin về tiền sử và lâm sàng của BN được ghi nhận trong bệnh án tóm tắt trước ghép.

- **Tuổi:** tuổi khi ghép thận dựa vào tuổi dương lịch, 12 tháng là 1 tuổi.
- **Giới:** nam, nữ.
- **Chỉ số khối cơ thể BMI:** tính bằng kg/m^2 .
 - Chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index: BMI) được tính theo công thức:

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{Trọng lượng (kg)} / (\text{Chiều cao})^2 (\text{m}^2)$$
 - Đánh giá BMI theo tiêu chuẩn WHO áp dụng cho người Châu Á⁹¹

BMI < 18,5	: Gầy
BMI từ 18,5 – 22,9	: Bình thường
BMI từ 23 – 24,9	: Thừa cân
BMI $\geq$ 25	: Béo phì
- **Tính diện tích da cơ thể BSA:**
 - Theo công thức Dubois: $\text{BSA} = 0,007184 \times W^{0,425} \times H^{0,725}$
 Trong đó: BSA = diện tích da (m^2), W = trọng lượng cơ thể (kg),
 H = chiều cao (cm).
- **Thời gian phát hiện bệnh thận mạn** (tính bằng tháng): tính từ khi BN phát hiện bệnh thận mạn đến khi được ghép thận.
- **Thời gian lọc máu** (tính bằng tháng): tính từ khi BN được điều trị thay thế thận với chạy thận nhân tạo định kỳ hoặc thẩm phân phúc mạc đến khi BN được ghép thận.

- **Huyết áp, Mạch:** ghi nhận các kết quả theo quy trình đo huyết áp của phòng khám ghép thận.

- BN ngồi, nghỉ ít nhất là 5 phút. Trước khi đo 30 phút, BN không được dùng thuốc kích thích như: uống cà phê, hút thuốc lá.... Túi hơi ở giữa so với vùng đập của động mạch cánh tay, mép dưới của băng quấn cách lần khuỷu tay 3 cm. Bơm hơi nhanh trên áp lực làm mất mạch quay 30 mmHg. Xả hơi với tốc độ đều 2-3 mmHg/giây. Huyết áp tâm thu được tính ở thời điểm nghe tiếng đập đầu tiên (pha I của Korotkoff) và huyết áp tâm trương được xác định khi nghe tiếng đập biến mất (pha V của Korotkoff).
- Chẩn đoán THA khi HATTh ≥ 140 mmHg, hoặc HATTr ≥ 90 mmHg, hoặc Bn đang sử dụng thuốc điều trị huyết áp.
- THA hồi phục sau ghép: Bn trước ghép có sử dụng thuốc điều trị THA, sau ghép không cần sử dụng thuốc điều trị.
- THA khởi phát sau ghép: Bn trước ghép chưa sử dụng thuốc điều trị THA, sau ghép phải sử dụng thuốc điều trị huyết áp.
- Phân loại THA theo khuyến cáo của Hội tim mạch học Việt Nam về chẩn đoán, điều trị, dự phòng THA ở người lớn.
- Khuyến cáo của Phân hội tăng huyết áp - Hội tim mạch học Việt Nam (VSH/VNHA) về chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp Hội Tim Mạch học Việt Nam, 2022.⁹²

Bảng 2.3. Phân độ THA theo khuyến cáo của phân hội tăng huyết áp - Hội tim mạch học Việt Nam (VSH/VNHA) về chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp Hội Tim Mạch học Việt Nam 2022

Loại	HA tâm thu (mmHg)		HA tâm trương (mmHg)
Bình thường	< 130	Và	< 85
Bình thường cao	130- 139	Và/hoặc	85 - 89
THA độ 1	140- 159	Và/hoặc	90 - 99
THA độ 2	≥ 160	Và/hoặc	≥ 100
Con THA	≥ 180	Và/hoặc	≥ 120
THA tâm thu đơn độc	≥ 140	Và	< 90

“Nguồn: Huỳnh Văn Minh, Trần Văn Huy, 2022”⁹²

- Khi huyết áp rơi vào 2 hạng khác nhau thì hạng nào cao hơn sẽ được chọn.
- Ghi nhận các thuốc điều trị THA đã được sử dụng.

2.6.2. Các xét nghiệm cận lâm sàng

- **Các xét nghiệm huyết học** thực hiện tại Khoa xét nghiệm huyết học BVCR. Ghi nhận các kết quả: Hemoglobin và Hematocrite
- **Xét nghiệm sinh hóa** thực hiện tại Khoa Sinh hóa BVCR. Các xét nghiệm sinh hóa: Glucose máu, BUN, Creatinin, AST, ALT, Cholesterol, LDL-C, HDL-C, Triglycerid, natri và kali máu.
 - Glucose máu tĩnh mạch lúc đói: BN nhịn ăn trên 8 giờ.
 - Chẩn đoán đái tháo đường hoặc đái tháo đường mới khởi phát sau ghép thận^{58,93} khi thỏa 1 trong 3 tiêu chuẩn sau:
 - Glucose máu lúc đói ≥ 126 mg/dL hoặc
 - Glucose máu bất kỳ ≥ 200 mg/dL kèm triệu chứng lâm sàng tiểu nhiều, uống nhiều, sụt cân hoặc

- Glucose máu 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose ≥ 200 mg/dL.
- Chẩn đoán với xét nghiệm lần 2 vào ngày hôm sau có kết quả thỏa mãn trên hoặc khi bệnh nhân đang dung thuốc điều trị đái tháo đường.
- Bilan lipid máu bao gồm: cholesterol toàn phần, triglyceride, HDL-C, LDL-C. Cách tiến hành: lấy máu tĩnh mạch lúc đói (tức là BN nhịn đói trước khi làm xét nghiệm ≥ 8 giờ). Chúng tôi chẩn đoán có rối loạn lipid máu theo khuyến cáo của ESC 2019 trên các đối tượng nguy cơ cao⁹⁴, dựa vào các mốc sau:
 - Cholesterol toàn phần ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,2$ mmol/L)
 - Triglyceride ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,7$ mmol/L)
 - HDL- Cholesterol ≤ 40 mg/dL ($\leq 1,01$ mmol/L)
 - LDL- Cholesterol ≥ 70 mg/dL ($\geq 1,8$ mmol/L)
- **Nước tiểu:** đạm niệu, đạm niệu 24 giờ, hồng cầu, bạch cầu.

2.6.3. Kết quả siêu âm tim

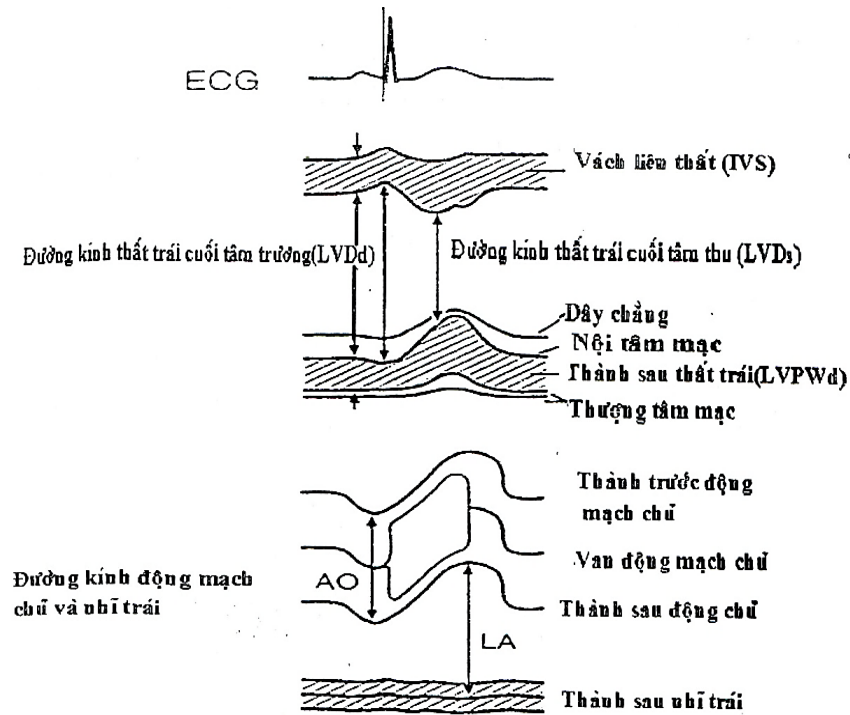
Được thực hiện tại phòng siêu âm Bệnh viện Chợ Rẫy do bác sĩ làm siêu âm tim có chứng chỉ siêu âm tim và kinh nghiệm từ trên 2 năm. Ghi nhận các thông số:

- Với siêu âm tim M-Mode cạnh trái ức cắt ngang qua thất trái ghi nhận:
 - Kích thước các buồng tim, độ dày thành tim.
 - Khối lượng cơ thất trái, chỉ số khối lượng cơ thất trái. được tính theo công thức Devereux:

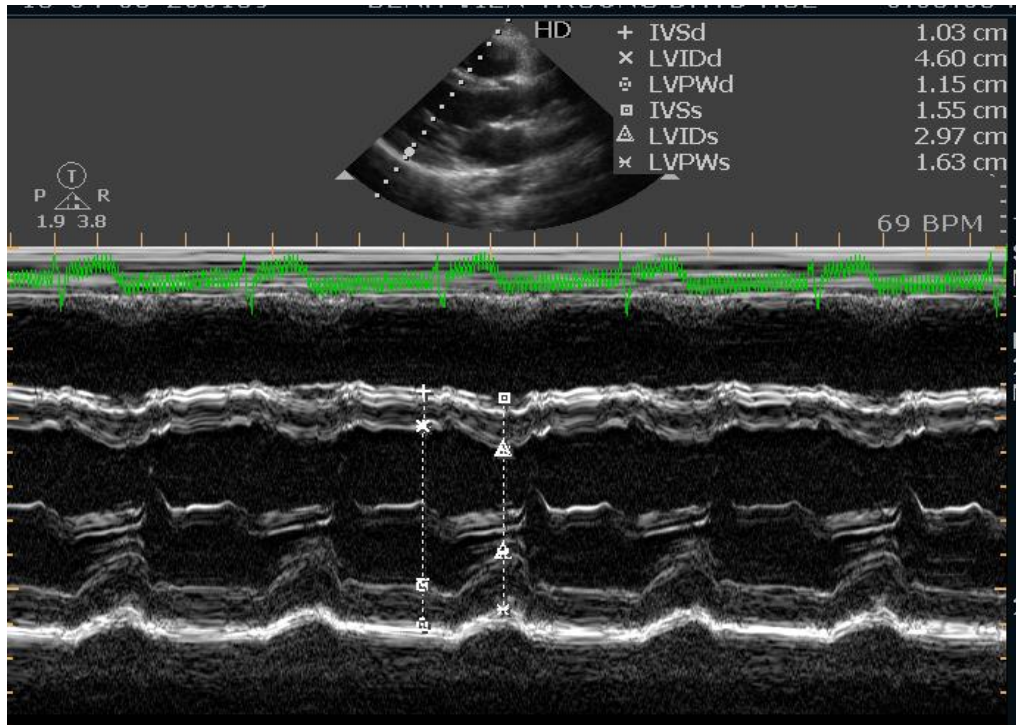
$$KLCTT = 0,8 \times 1,04 \times [(LVDd + IVSd + LVPWd)^3 - LVDd^3] + 0,6g$$

- Chỉ số KLCTT: $CSKLCTT (g/m^2) = KLCTT / BSA$
- PĐTT là khi $CSKLCTT > 95 g/m^2$ da ở nữ và $> 115 g/m^2$ da ở nam

- Tính $RWT = 2 \times LVPWd / LVDd$
 - Nếu $RWT > 0,42$ phì đại đồng tâm.
 - Nếu $RWT < 0,42$ phì đại lệch tâm.
- Phân suất tống máu: $EF\% = 100 (Vd - Vs) / Vd = SV / Vd$
- Áp lực động mạch phổi thì tâm thu.



Hình 2.1. Phương pháp đo trên siêu âm M-mode theo hội siêu âm Hoa Kỳ



Hình 2.2. Đo hình thái thất trái qua siêu âm M-mode

2.6.4. Các biến phụ thuộc

Thoái triển phì đại thất trái: BN có ghi nhận phì đại thất trái trước ghép nhưng sau ghép tại thời điểm đánh giá không ghi nhận phì đại thất trái trên siêu âm tim.

Mất chức năng thận ghép:

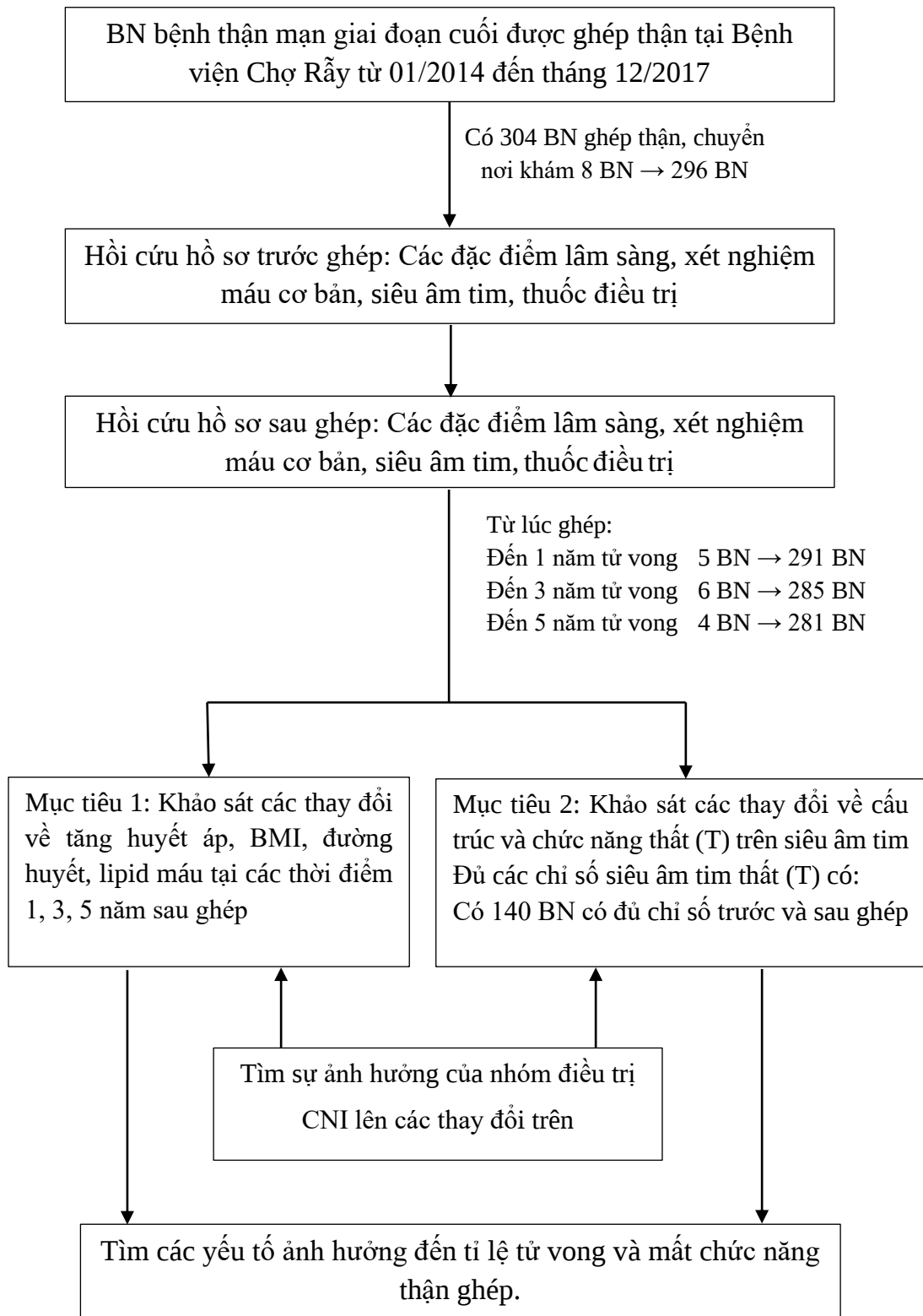
Bệnh nhân suy chức năng thận ghép không hồi phục và phải quay lại điều trị lọc máu định kỳ.⁹⁵

Tử vong do mọi nguyên nhân:

- Bệnh tử vong tại Bệnh viện Chợ Rẫy được ghi nhận lại chẩn đoán nguyên nhân tử vong.

- Bệnh diễn tiến nặng về với nguy cơ tử vong cao, sau khi về sẽ được gọi điện thoại xác nhận tình trạng tử vong, ghi nhận lại chẩn đoán khi bệnh xuất viện nặng về.

2.7. Quy trình nghiên cứu



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

Hồi cứu các hồ sơ bệnh án của BN được ghép thận trong khoảng thời gian từ 01/01/2014 đến 31/12/2017.

Bệnh án mỗi BN gồm 2 hồ sơ:

- Một hồ sơ là bệnh án tóm tắt trước ghép thận. Bao gồm phần hành chính, thời điểm phát hiện bệnh thận mạn, thời điểm điều trị thay thế thận. Các thông số về chiều cao, cân nặng, sinh hiệu, sinh hoá, các kết quả siêu âm tim, điện tâm đồ thực hiện trước ghép thận, thuốc điều trị trước ghép.

- Một hồ sơ là bệnh án tái khám định kỳ sau ghép thận. Các thông số về chiều cao, cân nặng, sinh hiệu, sinh hoá và các thuốc điều trị sau ghép thận. Riêng các thông số về siêu âm tim và điện tâm đồ được thực hiện khi có triệu chứng: nặng ngực, khó thở hoặc khi có chỉ định của chuyên khoa tim mạch.

Trong quy trình chăm sóc BN ghép thận, nghiên cứu viên có tham gia trong giai đoạn chuẩn bị BN trước ghép và hội chẩn sau ghép khi có vấn đề tim mạch liên quan sau ghép thận.

2.8. Phương pháp phân tích số liệu

- Xử lý số liệu bằng phần mềm STATA MP 17.
- Một số phép thống kê được sử dụng trong luận án.

2.8.1. Thống kê mô tả các đặc điểm của mẫu nghiên cứu

- Đối với biến định tính (giới, phân độ THA, đặc điểm điện tâm đồ, các phân nhóm của biến định lượng...) sử dụng tần số và tỉ lệ%.
- Đối với biến định lượng có phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn.
- Đối với các biến định lượng có phân phối không chuẩn được trình bày dưới dạng số trung vị và khoảng tứ phân vị.

- Đối với các chỉ số xét nghiệm máu và siêu âm tâm được đo lường lặp lại trong thời gian theo dõi: sử dụng biểu đồ hình hộp theo các thời điểm trước ghép thận, 3 tháng, 1 năm, 3 năm, 5 năm.

- Đối với các kết cục sống còn toàn bộ, sống còn không mất mảnh ghép, tỉ lệ mất mảnh ghép, tỉ lệ tái tạo đường sau ghép: sử dụng phương pháp Kaplan-Meier để tính tỉ lệ tại các thời điểm và biểu diễn bằng biểu đồ Kaplan-Meier.

2.8.2. Các phép kiểm định thống kê được sử dụng

- So sánh 2 nhóm: sử dụng phép kiểm Chi bình phương hoặc phép kiểm chính xác Fisher đối với biến định tính, sử dụng phép kiểm t hai nhóm đối với biến định lượng có phân phối bình thường, và sử dụng phép kiểm phi tham số Wilcoxon ranksum đối với biến định lượng có phân phối lệch.

- So sánh >2 nhóm: sử dụng phép kiểm Chi bình phương hoặc phép kiểm chính xác Fisher đối với biến định tính, sử dụng phép kiểm ANOVA một chiều đối với biến định lượng có phân phối bình thường, và sử dụng phép kiểm phi tham số Kruskal Wallis đối với biến định lượng có phân phối lệch.

- Tìm các yếu tố liên quan đến các kết cục tái tạo đường khởi phát sau ghép, sống còn toàn bộ, tỉ lệ mất mảnh ghép: bằng mô hình hồi quy Cox đơn biến. Kết quả được báo cáo bằng tỉ số nguy hại (HR), khoảng tin cậy (KTC) 95% và giá trị p.

- Tìm các yếu tố liên quan đến kết cục nhị giá (thoái triển phì đại thất trái) bằng mô hình hồi quy logistic đơn biến. Kết quả được báo cáo bằng tỉ số chênh (OR), khoảng tin cậy (KTC) 95% và giá trị p.

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh thông qua số 145/HĐĐĐ-ĐHYD và được Hội đồng Y đức Bệnh viện Chợ Rẫy cho phép thực hiện.

- Nghiên cứu được thực hiện trên tinh thần tôn trọng bí mật riêng tư của BN.
- Tất cả các thông tin của BN được xử lý dưới hình thức số liệu, không nêu danh tính cá nhân.
- Nghiên cứu là hồi cứu trên các hồ sơ tại phòng khám, không can thiệp vào quá trình điều trị, không ảnh hưởng đến kết quả điều trị cũng như tâm lý của BN.
- Nghiên cứu không vi phạm y đức.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

3.1.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Trong khoảng thời gian từ tháng 01/2014 đến tháng 12/2017, tại Bệnh viện Chợ Rẫy ghép thận cho 304 các trường hợp, có 08 trường hợp đã chuyển khám nơi khác do thay đổi về điều kiện sống. Có 296 các trường hợp còn lại được tiếp tục theo dõi tại phòng khám sau ghép thận thuộc Bệnh viện Chợ Rẫy. Tất cả các trường hợp này được chúng tôi đưa vào nghiên cứu.

Bảng 3.1. Đặc điểm BN nghiên cứu

	Tất cả (N=296)	Tỉ lệ (%)
Tuổi ghép	35,1 ± 9,3 (16 - 68)	
< 20 tuổi	6	2,0
20 - 29	83	28,0
30 - 39	134	45,3
40 - 49	46	15,5
≥ 50	27	9,1
Giới tính		
Nam	193	65,2
Nữ	103	34,8
Tiền căn trước phát hiện bệnh thận mạn		
Tăng huyết áp	226	76,4
Đái tháo đường	12	4,1
BMI		
< 18,5	71	24
18,5 - 22,9	175	59,1
23 - 24,9	34	11,5
≥ 25	16	5,4
Người hiến chết não	15	5,1

- Tuổi khi ghép thận trung bình là $35,1 \pm 9,3$
- Tỷ lệ Nam/Nữ là 1,9/1
- Độ tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 30 - 39 tuổi (45,3%)
- Chỉ số khối cơ thể từ 18,5 – 22,9 chiếm tỷ lệ cao nhất (59,1%).
- Có 15 trường hợp nhận thận từ người cho chết não, chiếm tỷ lệ 5,1%.

3.1.2. Đặc điểm bệnh thận mạn và lọc máu trước ghép

Bảng 3.2. Thời gian phát hiện bệnh thận mạn và lọc máu (tháng)

Thời gian		Số trường hợp	Tỷ lệ (%)
Thời gian phát hiện bệnh thận mạn (tháng)	< 12	69	23,3
	≥ 12	227	76,7
	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	296	25,2 (3,8 - 168,6)
Thời gian lọc máu (tháng)	< 12	139	52,3
	≥ 12	127	47,7
	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	266	11,3 (1 - 106,1)

Hơn 3/4 các BN chờ ghép thận có thời gian phát hiện bệnh thận mạn từ 12 tháng trở lên. Tỷ lệ BN lọc máu dưới 12 tháng và từ trên 12 tháng là tương đương nhau. Trung vị thời gian phát hiện bệnh thận mạn trước khi ghép thận là 25,2 (3,8 - 168,6) tháng và thời gian BN được lọc máu là 11,3 (1 - 106,1) tháng.

3.1.3. Đặc điểm BMI trước ghép thận

Bảng 3.3. Phân loại BMI trước ghép theo thời gian phát hiện bệnh thận mạn

Phân nhóm BMI (N=296)	< 12 tháng (N=69)	≥ 12 tháng (N=227)	Giá trị p
< 18,5	20 (29,0%)	51 (22,5%)	0,070
18,5 - 22,9	40 (58,0%)	135 (59,5%)	
23 - 24,9	9 (13,0%)	25 (11,0%)	
≥ 25	0 (0,0%)	16 (7,0%)	

Sự khác biệt về phân bố BMI theo thời gian phát hiện bệnh thận mạn không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.4. Phân loại BMI trước ghép theo thời gian lọc máu

Phân nhóm BMI (N=266)	< 12 tháng (N=139)	≥ 12 tháng (N=127)	Giá trị p
< 18,5	38 (27,3%)	23 (18,1%)	0,075
18,5 - 22,9	79 (56,8%)	82 (64,6%)	
23 - 24,9	18 (12,9%)	12 (9,4%)	
≥ 25	4 (2,9%)	10 (7,9%)	

Sự khác biệt phân bố BMI theo thời gian lọc máu không có ý nghĩa thống kê.

3.1.4. Tần số tim trước và sau ghép thận

Bảng 3.5. Tần số tim trước và sau ghép thận

Thời điểm Tần số tim	Trước ghép thận	1 năm sau ghép	3 năm sau ghép	5 năm sau ghép
	%	%	%	%
≤ 60 lần/phút	1,1	0,4	3	2
61 - 80 lần/phút	30,2	58,1	47,2	37,5
81 - 100 lần/phút	66,2	33,9	40,5	52
101 - 120 lần/phút	2,5	6,9	8,9	7,4
> 120 lần/phút	0	0,7	0,4	1,2

Khi so sánh từng thời điểm sau ghép với trước ghép $p < 0,01$.

Tần số tim trước ghép ở mức 81-100 lần/phút chiếm tỉ lệ cao nhất (66,2%).

Sau ghép nhóm có tần số tim 61 - 80 lần/phút chiếm tỉ lệ cao nhất trong thời gian 3 năm, sau đó tại thời điểm 5 năm nhóm 81-100 lần/phút là cao nhất.

**Bảng 3.6. Thay đổi tần số tim trước và sau ghép thận
theo thời gian phát hiện bệnh thận mạn**

Tần số tim (lần/phút)	< 12 tháng (N=69)	≥ 12 tháng (N=227)	Giá trị p
Trước ghép	83,9 ± 6,5	83,4 ± 7,3	0,367
1 năm	84,9 ± 13,0	81,9 ± 11,5	0,324
3 năm	83,9 ± 13,1	82,4 ± 12,5	0,616
5 năm	83,8 ± 11,6	84,8 ± 13,5	0,619

Sự thay đổi tần số tim trước và sau ghép không bị ảnh hưởng bởi thời gian phát hiện bệnh thận mạn.

**Bảng 3.7. Thay đổi tần số tim trước và sau ghép thận
theo thời gian lọc máu**

Tần số tim (lần/phút)	<12 tháng (N=139)	≥12 tháng (N=127)	Giá trị p
Trước ghép	83,8 ± 6,2	83,7 ± 7,4	0,476
1 năm	82,5 ± 10,8	81,5 ± 10,4	0,941
3 năm	84,0 ± 12,1	81,4 ± 13,0	0,115
5 năm	84,8 ± 13,0	84,5 ± 13,3	>0,999

Sự thay đổi tần số tim trước và sau ghép không bị ảnh hưởng bởi thời gian lọc máu trước ghép.

3.1.5. Tình trạng hemoglobin và hematocrit trước và sau ghép thận

Bảng 3.8. Thay đổi HgB và Hct trước và sau ghép thận

Chỉ số	Trước ghép (N=296)	1 năm (N=291)	3 năm (N=285)	5 năm (N=281)
HgB (g/l)	105,3 ± 20,7	135,3 ± 21,0	132,5 ± 18,9	130,5 ± 18,6
Hct (%)	32,7 ± 6,7	42,3 ± 6,6	40,6 ± 5,7	40,0 ± 5,8

HgB tăng nhanh về mức bình thường trong khoảng thời gian 1 năm đầu sau ghép thận và giữ ở mức ổn định trong thời gian theo dõi 3 đến 5 năm sau đó. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số HgB giữa từng thời điểm sau ghép so với trước ghép ($p < 0,01$).

Tương tự về tình trạng thay đổi Hct tăng nhanh về mức bình thường trong khoảng thời gian 1 năm đầu sau ghép thận và giữ trị số ổn định trong thời gian theo dõi 3 đến 5 năm so với thời điểm 01 năm sau ghép thận. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa chỉ số Hct ở từng thời điểm sau ghép so với trước ghép ($p < 0,01$).

3.1.6. Thay đổi các xét nghiệm sinh hóa máu trước và sau ghép thận

Bảng 3.9. So sánh các tình trạng chức năng gan, thận trước và sau ghép thận

	Trước ghép (N=296)	1 năm (N=291)	3 năm (N=285)	5 năm (N=281)
AST (U/l)	19 (14 - 24)	21 (17 - 26)	21 (18 - 26)	23 (20 - 29)
ALT (U/l)	20 (14 - 26)	23 (16 - 32)	20 (14 - 29)	22 (16 - 32)
BUN (mg/dl)	57 (43 - 74)	17 (14 - 21)	17 (14 - 21)	18 (15 - 22)
Creatinin (mg/dl)	8,4 (6,9 - 9,9)	1,3 (1,2 - 1,5)	1,3 (1,1 - 1,5)	1,3 (1,1 - 1,5)
Axit uric (mg/dl)		6,9 (6,0 - 8,3)	6,9 (5,8 - 8,1)	6,8 (5,8 - 7,8)
Natri (mmol/l)	137 (134 - 139)	138 (137 - 140)	137 (136 - 139)	137 (135 - 139)
Kali (mmol/l)	4,3 (3,9 - 4,8)	3,5 (3,2 - 3,7)	3,7 (3,4 - 3,9)	3,8 (3,5 - 4,1)

Các chỉ số xét nghiệm về chức năng thận và điện giải đồ sau ghép thận hầu hết trở về giá trị gần như bình thường.

Chức năng gan ổn định trước và sau ghép.

Về điện giải đồ, tình trạng Natri không thay đổi trước và sau ghép, Kali máu sau ghép có giảm so với trước ghép.

Bảng 3.10. Thay đổi sinh hóa và tế bào nước tiểu sau ghép thận

	3 tháng (N=294)	1 năm (N=291)	3 năm (N=285)	5 năm (N=281)
Đạm niệu (mg/dL)	6,1 ± 59,6	6,0 ± 30,5	16,9 ± 74,1	35,5 ± 120,9
Hồng cầu niệu (RBC/uL)	6,7 ± 27,4	12,9 ± 44,2	18,9 ± 54,3	19,3 ± 52,4
Bạch cầu niệu (WBC/uL)	4,4 ± 26,6	9,7 ± 42,5	13,9 ± 55,4	19,5 ± 77,0

Trước ghép thận do bệnh nhân không có nước tiểu hoặc có lượng nước tiểu ít không đủ làm xét nghiệm. Sau ghép, đạm niệu trong tổng phân tích nước tiểu có xuất hiện trong 1 năm đầu sau ghép, và sau ghép 3 năm, 5 năm có tăng hơn so với thời điểm 1 năm sau ghép.

3.1.7. Các thuốc điều trị trước và sau ghép thận

Bảng 3.11. Số loại thuốc điều trị tăng huyết áp trước và sau ghép thận

Số loại thuốc điều trị tăng huyết áp	Trước ghép (N=296)	1 năm (N=291)	3 năm (N=285)	5 năm (N=281)
0	35 (11,8%)	54 (18,6%)	45 (15,8%)	63 (22,4%)
1	58 (19,6%)	84 (28,9%)	84 (29,5%)	75 (26,7%)
2	77 (26,0%)	97 (33,3%)	98 (34,4%)	88 (31,3%)
3	88 (29,7%)	52 (17,9%)	48 (16,8%)	46 (16,4%)
4	36 (12,2%)	4 (1,3%)	9 (3,1%)	9 (3,2%)
5	2 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)

Số lượng các loại thuốc điều trị THA trước ghép cho thấy sử dụng từ 3 loại thuốc trở lên chiếm 42,6%, sau ghép tỉ lệ này vào các thời điểm 3 tháng, 1 năm, 3 năm, và 5 năm lần lượt là: 18,7%, 19,2%, 20,3%, và 19,6%. Kiểm soát huyết áp sau ghép thận đạt được mục tiêu nhanh chóng hơn so với trước ghép.

Bảng 3.12. Đặc điểm thuốc điều trị rối loạn lipid máu trước và sau ghép thận

Loại thuốc	Trước ghép (N=296)	1 năm (N=291)	3 năm (N=285)	5 năm (N=281)
Statin	3 (1,0%)	15 (5,2%)	29 (10,2%)	37 (13,2%)
Fibrate	0 (0,0%)	12 (4,1%)	11 (3,9%)	12 (4,3%)

Tỉ lệ sử dụng các nhóm statin và fibrate tăng dần theo thời gian sau ghép thận.

Bảng 3.13. Đặc điểm thuốc điều trị đái tháo đường trước và sau ghép thận

Loại thuốc	Trước ghép (N=296)	1 năm (N=291)	3 năm (N=285)	5 năm (N=281)
Metformin	0 (0,0%)	4 (1,4%)	6 (2,1%)	6 (2,1%)
Sulfonylureas	0 (0,0%)	2 (0,7%)	3 (1,1%)	2 (0,7%)
GLP1a	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
SGLT2i	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,7%)	6 (2,1%)
Insulin	2 (0,7%)	18 (6,2%)	18 (6,3%)	16 (5,7%)

Kiểm soát đường huyết sau ghép thận chủ yếu là với insulin, đồng thời có sử dụng thêm nhóm Metformin và SGLT2i. Hiện chưa sử dụng nhóm thuốc GLP1a.

Bảng 3.14. Đặc điểm sử dụng thuốc chống thải ghép

Thời điểm Loại thuốc		3 tháng (N = 294)		1 năm (N = 291)		3 năm (N = 285)		5 năm (N = 281)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Prednisone		282	95,9	285	97,9	268	94	253	90,0
Ức chế tân sinh	MMF/MPA	270	91,8	271	93,1	238	83,5	229	81,5
	AZA	0	0	3	1	14	4,9	10	3,6
CNI	Cyclosporine	71	24,1	69	23,7	66	23,2	64	22,8
	Tacrolimus	223	75,9	220	75,6	210	73,7	201	71,5
mTOR		0	0	12	4,1	21	7,4	19	6,8

- Trong nhóm ức chế tân sinh tế bào đa phần là sử dụng thuốc MMF/MPA chiếm tỉ lệ ở các thời điểm sau ghép 1 năm, 3 năm và 5 năm lần lượt là: 93,1%, 83,5% và 81,5%.

- Trong nhóm CNI: nhóm tacrolimus sử dụng nhiều hơn so với CsA, tỉ lệ phần trăm tacrolimus/CsA qua các thời điểm sau ghép 1 năm, 3 năm và 5 năm lần lượt là: 75,6%/23,7%, 73,7%/23,2% và 71,5%/22,8%.

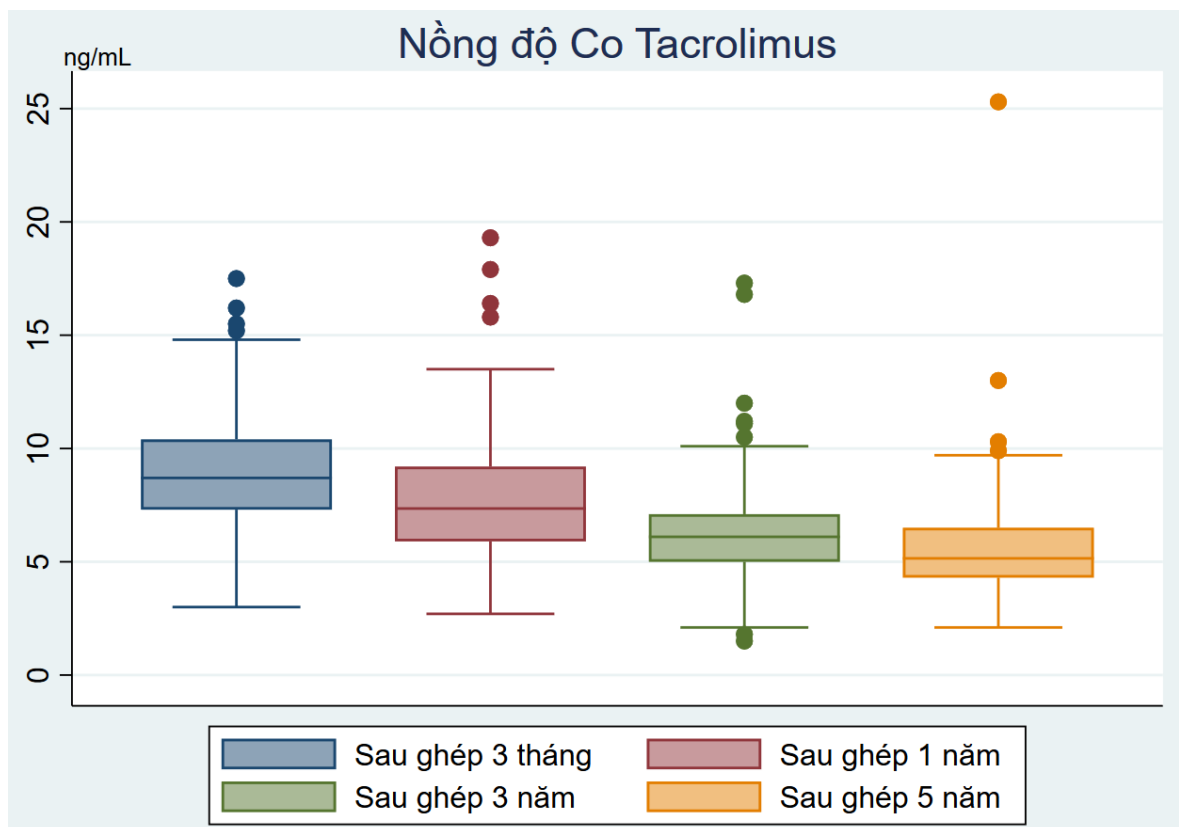
- Nhóm mTOR chưa được sử dụng ngay sau khi ghép và bắt đầu được sử dụng sau đó ở các thời điểm sau ghép 1 năm, 3 năm và 5 năm lần lượt là: 4,1%, 7,4% và 6,8%.

- Sự khác biệt nhiều trong phác đồ điều trị chống thải ghép là ở nhóm CNI lựa chọn giữa cyclosporine và tacrolimus, trong 5 năm theo dõi, có 56 BN được điều trị với cyclosporine và 194 BN điều trị với tacrolimus liên tục không đổi.

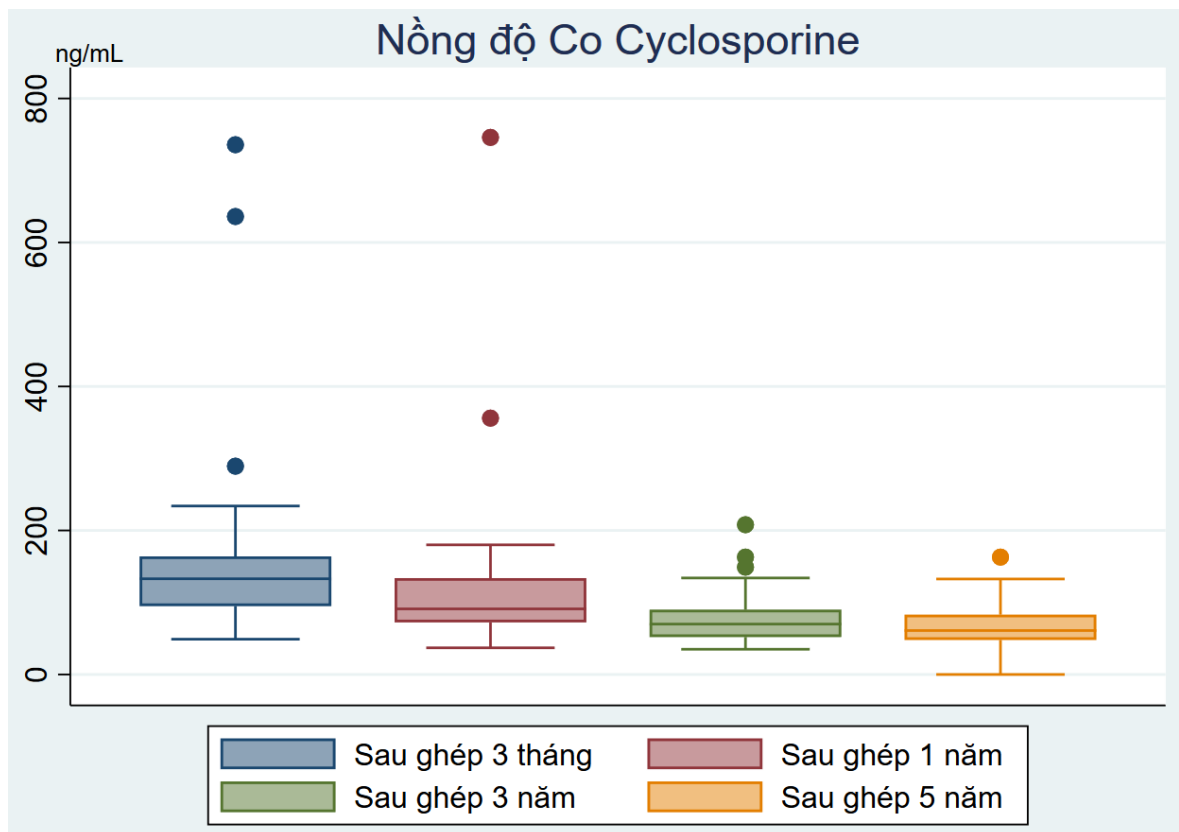
Bảng 3.15. Nồng độ thuốc chống thải ghép nhóm ức chế calcineurin trong thời gian theo dõi sau ghép

Thời điểm Loại thuốc	3 tháng	1 năm	3 năm	5 năm
Tacrolimus (ng/mL)	8,7 (7,3 - 10,5)	7,3 (5,9 - 9,2)	6,0 (4,9 - 7,1)	5,2 (4,2 - 6,4)
Cyclosporine (ng/mL)	130 (92 - 164)	91 (72 - 132)	72 (54 - 108)	63 (48 - 84)

Nồng độ 2 loại thuốc trong nhóm ức chế calcineurin là tacrolimus và cyclosporine được điều chỉnh theo phác đồ đang sử dụng, giai đoạn ngay sau ghép là giai đoạn nồng độ các thuốc CNI cao.



Biểu đồ 3.1. Nồng độ tacrolimus (ng/mL) trong thời gian theo dõi 3 tháng, 1 năm, 3 năm và 5 năm



Biểu đồ 3.2. Nồng độ cyclosporine (ng/mL) trong thời gian theo dõi 3 tháng, 1 năm, 3 năm và 5 năm

Nồng độ các thuốc trong nhóm CNI được theo dõi và chỉnh liều theo phác đồ, cao nhất là ngay sau ghép, giảm ở các mốc thời gian 3 tháng sau ghép, và ổn định liều từ mốc thời gian sau 1 năm.

3.2. Thay đổi về một số yếu tố nguy cơ chuyển hóa: tăng huyết áp, BMI, đái tháo đường, rối loạn lipid máu sau ghép thận

3.2.1. Thay đổi huyết áp trước và sau ghép thận

Bảng 3.16. Chỉ số huyết áp nền theo thời gian phát hiện bệnh thận mạn và thời gian lọc máu

Thời gian		n	HA tâm thu (mmHg)	HA tâm trương (mmHg)
Thời gian phát hiện bệnh thận mạn	< 12 tháng	69	134,8 ± 9,9	85,0 ± 8,2
	≥ 12 tháng	227	133,3 ± 11,4	84,0 ± 9,1
	p		0,440	0,489
Thời gian lọc máu	< 12 tháng	139	133,6 ± 10,5	83,9 ± 8,7
	≥ 12 tháng	127	133,6 ± 12,1	84,4 ± 9,5
	p		0,664	0,136

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) về trị số huyết áp tâm thu lẫn tâm trương theo thời gian phát hiện bệnh thận mạn và lọc máu.

Bảng 3.17. Huyết áp trước và sau ghép thận

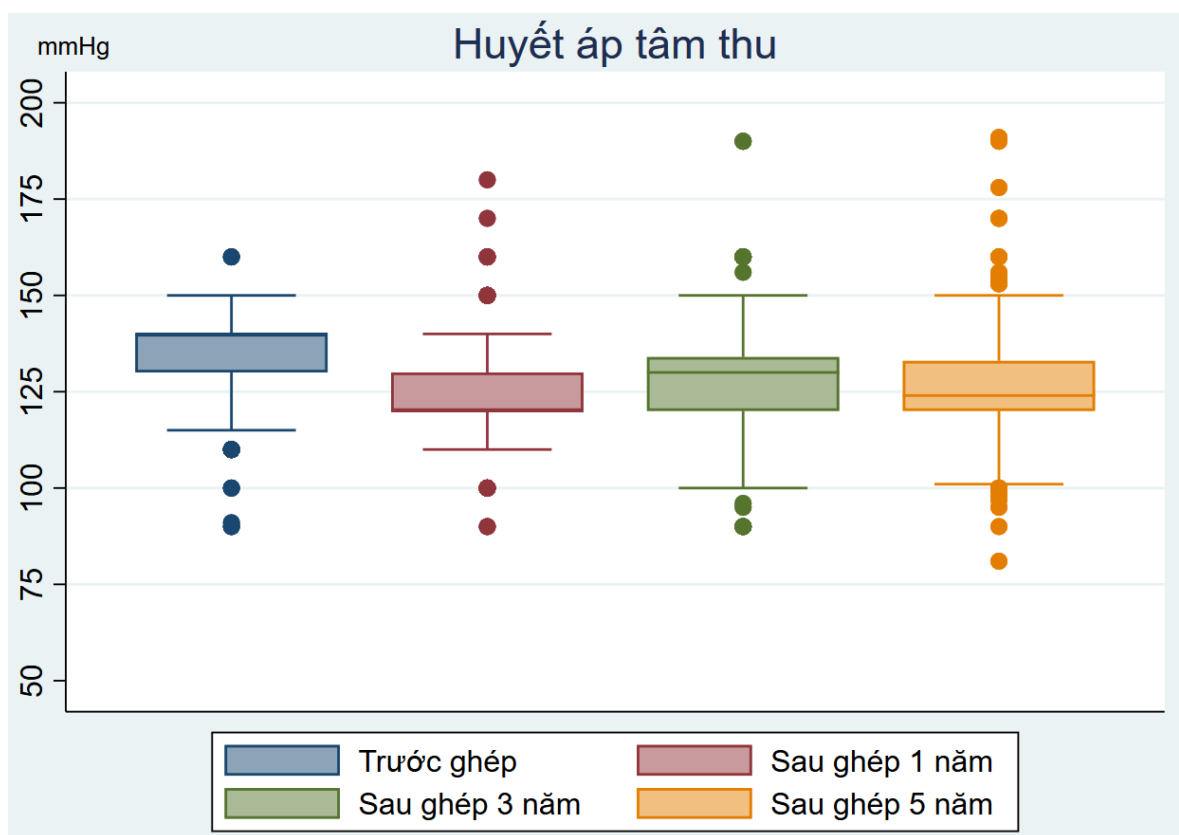
Thời gian Huyết áp	Trước ghép	1 năm	3 năm	5 năm
Huyết áp tâm thu (mmHg)	133,4 ± 11,8	123,6 ± 13,4	126 ± 15,2	125,7 ± 15,4
Huyết áp tâm trương (mmHg)	84,2 ± 9,1	76,3 ± 9,5	78,6 ± 11,1	78,4 ± 10,9

Khi so sánh từng thời điểm sau ghép so với trước ghép $p < 0,01$

Huyết áp tâm thu và tâm trương đều giảm rõ sau ghép thận so với trước ghép.

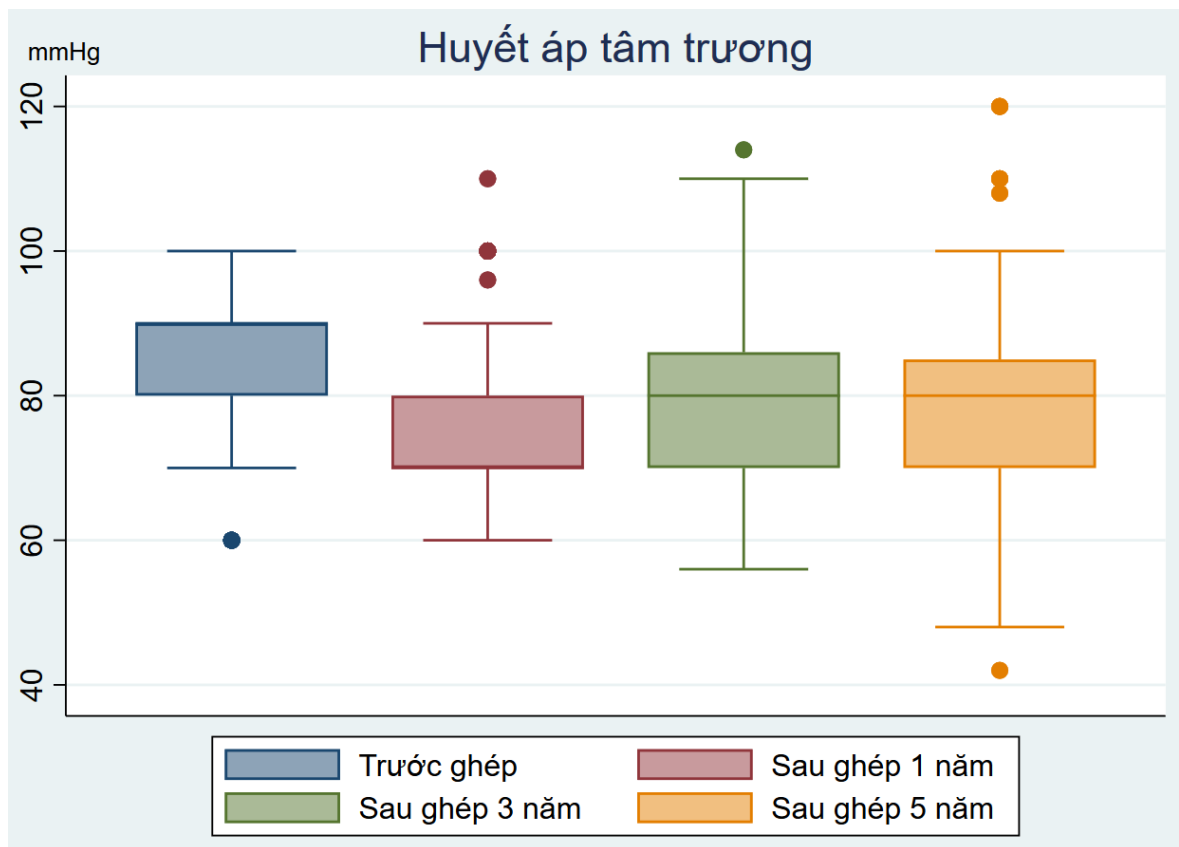
Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa huyết áp tâm thu tại thời điểm sau ghép 3 tháng, 1 năm, 3 năm và 5 năm so với trước ghép ($p < 0,001$).

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa huyết áp tâm trương tại thời điểm sau ghép 3 tháng, 1 năm, 3 năm và 5 năm so với trước ghép ($p < 0,001$).



Biểu đồ 3.3. So sánh huyết áp tâm thu trước và sau ghép thận

Huyết áp tâm thu giảm nhiều trong khoảng thời gian 1 năm ngay sau phẫu thuật ghép thận so với trước ghép và giữ trị số tương đương trong khoảng thời gian theo dõi từ 3 đến 5 năm sau ghép so với thời điểm 1 năm sau ghép. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số huyết áp tâm thu giữa thời điểm sau ghép so với trước ghép ($p < 0,01$).



Biểu đồ 3.4. So sánh huyết áp tâm trương trước và sau ghép thận

Sự thay đổi huyết áp tâm trương cũng tương tự như huyết áp tâm thu, trị số huyết áp tâm trương giảm nhanh trong 1 năm đầu sau ghép thận so với trước ghép và giữ ở mức tương đương trong khoảng thời gian theo dõi từ 3 đến 5 năm sau đó. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số huyết áp tâm thu giữa thời điểm sau ghép so với trước ghép ($p < 0,01$).

Bảng 3.18. Tỷ lệ THA trước và sau ghép thận

Thời điểm HA	Trước ghép thận		1 năm sau*		3 năm sau ghép thận		5 năm sau*	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Bình thường	35	11,8	54	18,6	45	15,8	63	22,4
THA độ I	251	84,8	220	75,6	220	77,2	205	73,0
THA độ II	10	3,4	17	5,8	20	7,0	13	4,6

*Khi so sánh với trước ghép có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Nhận xét:

Trước ghép có 88,2% BN có THA. Sau ghép tỷ lệ tăng huyết áp tại thời điểm và 5 là 77,6% thấp hơn so với trước ghép có ý nghĩa thống kê ($p = 0,001$).

Bảng 3.19. Tỷ lệ THA hồi phục và THA khởi phát sau ghép 5 năm

THA hồi phục	THA trước ghép cần điều trị (n)	Không điều trị THA sau ghép 5 năm (n)	Tỷ lệ (%)
	239	46	19,3%
THA khởi phát	Không điều trị THA trước ghép (n)	Cần điều trị THA bằng thuốc sau ghép 5 năm (n)	Tỷ lệ (%)
	35	23	65,7%

Trừ 22 BN tử vong trong nghiên cứu:

Có 239 BN cần dùng thuốc điều trị THA trước ghép và sau ghép 5 năm không cần dùng thuốc điều trị là 46 BN.

Có 35 BN không điều trị THA trước ghép và sau ghép 5 năm cần dùng thuốc điều trị THA là 23 BN.

Bảng 3.20: Yếu tố liên quan đến THA hồi phục sau ghép 5 năm

	N	THA hồi phục (N=46)	OR	KTC	Giá trị p
Giới tính	239				0,005
Nam		23 (50%)	-	-	
Nữ		23 (50%)	2,64	1,29 – 5,37	
Nhóm tuổi	239				0,773
<50		43 (93,5%)	-	-	
≥50		3 (6,5%)	0,68	0,12 – 2,49	
Thời gian suy thận	239				0,053
<12 tháng		16 (34,8%)	-	-	
≥12 tháng		30 (65,2%)	0,49	0,23 – 1,06	
Thời gian lọc máu	210				>0,999
<12 tháng		20 (54,1%)	-	-	
≥12 tháng		17 (45,9%)	1,06	0,48 – 2,29	
Đái tháo đường	239				0,447
Không		43 (93,5%)	-	-	
Có		3 (6,5%)	1,61	0,26 – 7,07	
Phân nhóm BMI	239				0,099
18.5-22.9		24 (52,2%)	-	-	
<18.5		16 (34,8%)	2,14	0,95 – 4,70	
≥23		6 (13,0%)	0,92	0,29 – 2,58	
CNI điều trị nền ngay sau ghép	239				>0,999
CSA		12 (19,7%)	-	-	
FK506		34 (19,1%)	0,96	0,44 – 2,21	
Phì đại thất trái trước ghép	138				0,543
Không		5 (16,7%)	-	-	
Có		25 (83,3%)	0,68	0,20 – 2,69	

Phân tích các yếu tố có thể ảnh hưởng đến việc bệnh nhân hồi phục huyết áp hoàn toàn và không cần điều trị cho thấy giới tính nữ có khả năng hồi phục THA sau ghép 5 năm cao hơn nam với $p = 0,005$.

Bảng 3.21: Yếu tố liên quan đến THA khởi phát sau ghép 5 năm

	N	Sau 5 năm có dùng (N=23)	OR	KTC	Giá trị P
Giới tính	35				>0,999
Nam		12 (52,2%)	-	-	
Nữ		11 (47,8%)	0,92	0,18 – 4,62	
Nhóm tuổi	35				0,521
<50		22 (95,7%)	-	-	
≥50		1 (4,3%)	0,23	0,00 – 5,07	
Thời gian suy thận	35				>0,999
<12 tháng		4 (17,4%)	-	-	
≥12 tháng		19 (82,6%)	1,58	0,19 – 11,56	
Thời gian lọc máu	32				>0,999
<12 tháng		8 (36,4%)	-	-	
≥12 tháng		14 (63,6%)	0,75	0,10 – 4,63	
Đái tháo đường	35				>0,999
Không		23 (100,0%)	-	-	
Có		0 (0,0%)	-	-	
Phân nhóm BMI	35				0,321
18.5-22.9		14 (60,9%)	-	-	
<18.5		8 (34,8%)	2,29	0,32 – 26,65	
≥23		1 (4,3%)	0,29	0,00 – 6,64	
CNI điều trị nền ngay sau ghép	35				0,149
CSA		2 (8,7%)	-	-	
FK506		21 (91,3%)	3,5	0,33 – 46,83	
Phì đại thất trái trước ghép	10				>0,999
Không		1 (14,3%)	-	-	
Có		6 (85,7%)	-	-	

Phân tích các yếu tố có thể gây nên tình trạng tăng huyết áp này không cho thấy yếu tố nào có nguy cơ ảnh hưởng.

Bảng 3.22. Thay đổi huyết áp tâm thu theo nhóm điều trị trước và sau ghép từ 3 thuốc huyết áp trở lên

Huyết áp tâm thu (mmHg)	≥ 3 thuốc điều trị huyết áp	< 3 thuốc điều trị huyết áp	p
Trước ghép	134,97 $\pm$ 9,90	132,64 $\pm$ 11,86	0,037
Sau ghép 1 năm	124,15 $\pm$ 12,36	123,17 $\pm$ 14,09	0,27
Sau ghép 3 năm	125,87 $\pm$ 14,66	126,17 $\pm$ 15,57	0,43
Sau ghép 5 năm	126,75 $\pm$ 14,80	125,08 $\pm$ 15,87	0,19

Bảng 3.23. Thay đổi huyết áp tâm trương theo nhóm điều trị trước và sau ghép từ 3 thuốc huyết áp trở lên

Huyết áp tâm trương (mmHg)	≥ 3 thuốc điều trị huyết áp	< 3 thuốc điều trị huyết áp	p
Trước ghép	85,35 $\pm$ 8,53	83,37 $\pm$ 9,17	0,03
Sau ghép 1 năm	76,82 $\pm$ 9,24	75,79 $\pm$ 9,66	0,18
Sau ghép 3 năm	78,93 $\pm$ 10,94	78,45 $\pm$ 11,21	0,35
Sau ghép 5 năm	78,55 $\pm$ 10,94	78,26 $\pm$ 10,95	0,42

Huyết áp tâm trương trước ghép trên nhóm BN điều trị với 3 thuốc huyết áp cao hơn so với nhóm điều trị ít hơn 3 thuốc huyết áp có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Sau ghép sự khác biệt huyết áp giữa 2 nhóm này là không ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.24. Thay đổi huyết áp tâm thu trước và sau ghép thận theo nhóm thuốc CNI

Loại thuốc Thời điểm	Cyclosporine (N=56)	Tacrolimus (N=194)	p
	HATT (mmHg)	HATT (mmHg)	
Trước ghép	132,68 ± 12,86	134,39 ± 10,87	0,16
Sau ghép 1 năm	124,64 ± 14,77	123,07 ± 13,33	0,22
Sau ghép 3 năm	126,33 ± 16,64	125,46 ± 14,41	0,35
Sau ghép 5 năm	127,78 ± 11,97	125,29 ± 16,36	0,15

Huyết áp tâm thu giữa 2 nhóm điều trị CNI không khác biệt nhau.

Bảng 3.25. Thay đổi huyết áp tâm trương trước và sau ghép thận theo nhóm thuốc CNI

Loại thuốc Thời điểm	Cyclosporine (N=56)	Tacrolimus (N=194)	p
	HATTr (mmHg)	HATTr (mmHg)	
Trước ghép	83,57 ± 10,34	84,79 ± 8,40	0,18
Sau ghép 1 năm	74,82 ± 8,53	76,65 ± 9,74	0,1
Sau ghép 3 năm	76,58 ± 11,18	79,05 ± 11,05	0,07
Sau ghép 5 năm	75,44 ± 10,21	79,29 ± 10,99	0,01

Ở thời điểm 5 năm sau ghép, huyết áp tâm trương ở nhóm sử dụng tacrolimus cao hơn so với cyclosporine có ý nghĩa thống kê ($p = 0,01$).

3.2.2. Thay đổi BMI trước và sau ghép thận

Bảng 3.26. Phân loại BMI trước và sau ghép thận

Phân nhóm BMI	Trước ghép (N=296)	1 năm (N=291)	3 năm (N=285)	5 năm (N=281)
< 18,5	71 (24,0%)	45 (15,6%)	36 (12,9%)	25 (9,2%)
18,5 - 22,9	175 (59,1%)	158 (54,7%)	141 (50,5%)	140 (51,5%)
23 - 24,9	34 (11,5%)	46 (16,6%)	56 (20,1%)	58 (21,3%)
≥ 25	16 (5,4%)	38 (13,1%)	46 (16,5%)	49 (18,0%)

Chỉ số khối cơ thể nhóm BMI < 18,5 trước ghép có tỉ lệ 24% không thay đổi trong thời gian đầu sau ghép, sau đó giảm dần theo thời gian theo dõi.

Tỉ lệ BN BMI ≥ 23 tăng tại thời điểm theo dõi sau ghép 1 năm, 3 năm và 5 năm, đồng thời so với trước ghép tăng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 3.27. Sự khác biệt BMI giữa 2 nhóm CNI trước và sau ghép thận

Loại thuốc Thời gian	Cyclosporine (N=56)	Tacrolimus (N=194)	p
	BMI	BMI	
Trước ghép	20,96 ± 2,6	20,35 ± 2,63	0,065
1 năm	22,28 ± 2,96	21,19 ± 2,74	0,006
3 năm	22,61 ± 3,0	21,79 ± 2,99	0,036
5 năm	23,20 ± 3,03	22,0 ± 3,19	0,007

Trước ghép không khác biệt chỉ số khối cơ thể giữa 2 nhóm điều trị CNI. Sau ghép nhóm BN được điều trị với cyclosporine có chỉ số khối cơ thể cao hơn so với nhóm tacrolimus và có ý nghĩa thống kê với p tại các thời điểm $< 0,05$.

3.2.3. Thay đổi đường huyết trước và sau ghép thận

Bảng 3.28. Thay đổi đường huyết đói ghép thận

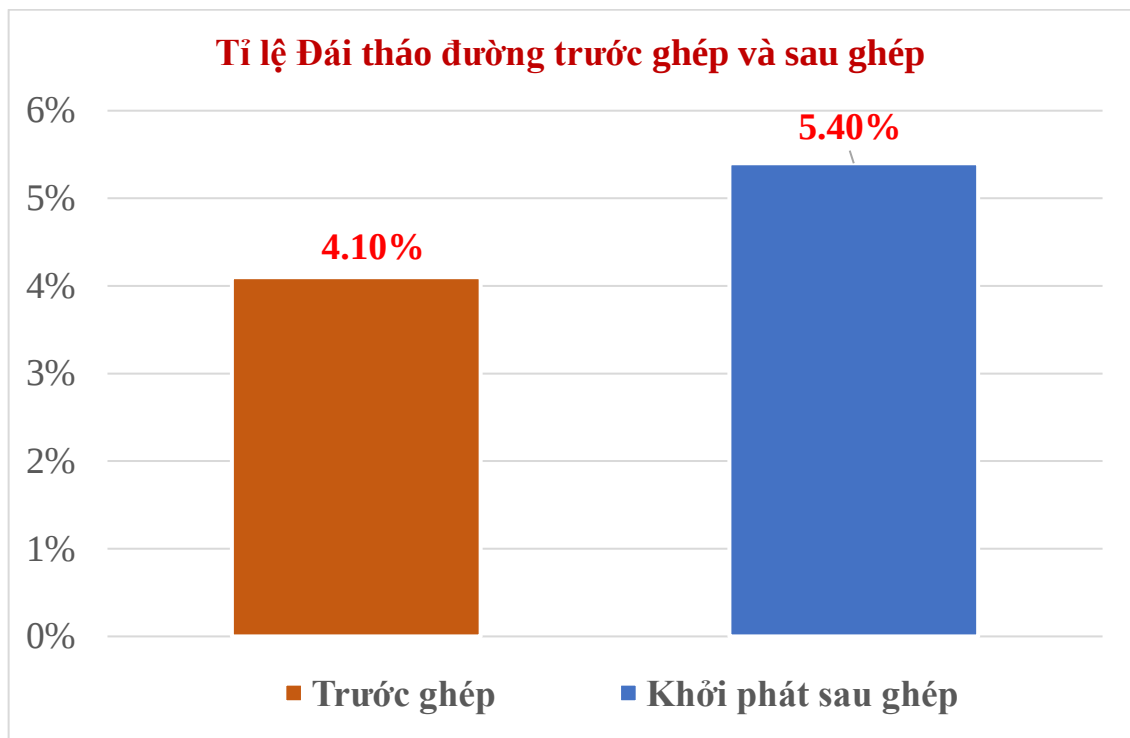
Thời điểm Chỉ số	Trước ghép (N = 296)	1 năm (N = 291)	3 năm (N = 285)	5 năm (N = 281)
	Trung vị	Trung vị	Trung vị	Trung vị
Đường huyết đói (mg/dL)	80 (74 - 88)	84 (76 - 94)	85 (78 - 91)	89 (82 - 97)

Tình trạng đường huyết sau ghép có tăng so với trước ghép, thời điểm 3 tháng sau ghép tăng cao hơn, sau đó giảm ở các thời điểm 1 và 3 năm sau ghép, tăng lại ở thời điểm 5 năm sau ghép.

**Bảng 3.29. Thay đổi về đường huyết trước và sau ghép thận
theo nhóm CNI**

Loại thuốc Thời gian	Cyclosporine (N=56)	Tacrolimus (N=194)	Giá trị p
	Đường huyết đói	Đường huyết đói	
Trước ghép	84,20 $\pm$ 20,71	80,48 $\pm$ 10,67	0,036
1 năm sau ghép	91,14 $\pm$ 24,22	90,56 $\pm$ 47,52	0,46
3 năm sau ghép	94,4 $\pm$ 30,18	86,10 $\pm$ 14,96	0,003
5 năm sau ghép	100,88 $\pm$ 38,57	91,46 $\pm$ 13,64	0,003

Trước ghép, đường huyết nhóm điều trị tacrolimus thấp hơn nhóm cyclosporine. Sau ghép trong thời gian 1 năm đầu không khác biệt đường huyết giữa 2 nhóm điều trị CNI; thời điểm 3 năm và 5 năm sau ghép đường huyết nhóm cyclosporine cao hơn tacrolimus và có ý nghĩa thống kê với $p = 0,003$.



Biểu đồ 3.5. Tỉ lệ đái tháo đường trước ghép – đái tháo đường khởi phát sau ghép thận

Trong kết quả của chúng tôi có 28 trường hợp BN có đái tháo đường chiếm tỉ lệ 9,5%.

Đái tháo đường khởi phát sau ghép thận có 16 trường hợp ghi nhận được là đái tháo đường mới khởi phát sau ghép thận (chiếm tỉ lệ 5,4% dân số chung), trong đó 8 trường hợp (chiếm tỉ lệ 2,7%) là phát hiện trong vòng 3 tháng, 4 trường hợp trong vòng 3 đến 12 tháng và 4 trường hợp (chiếm tỉ lệ 1,4%) sau ghép 01 năm.

Bảng 3.30. Các yếu tố nền làm tăng nguy cơ mắc đái tháo đường mới khởi phát sau ghép thận

	HR	KTC 95%	Giá trị p
Giới tính			
Nam	—	—	
Nữ	1,93	0,73 - 5,15	0,187
Nhóm tuổi			
< 50	—	—	
≥ 50	8,36	3,04 - 23,0	<0,001
Thời gian phát hiện bệnh thận mạn			
< 12 tháng	—	—	
≥ 12 tháng	2,13	0,48 – 9,37	0,317
Thời gian lọc máu			
< 12 tháng	—	—	
≥ 12 tháng	0,81	0,28 – 2,34	0,699
Tăng huyết áp	0,98	0,22 - 4,32	0,980
Phân nhóm BMI			
18,5-22,9	—	—	
<18,5	1,03	0,27, 4,00	0,961
≥23	3,24	1,09, 9,64	0,035
CNI điều trị nền ngay sau ghép			
Cyclosporine	—	—	
Tacrolimus	1,97	0,45 – 8,68	0,369
Số thuốc huyết áp sử dụng			
<3 loại	—	—	
≥3 loại	0,58	0,20 – 1,67	0,315

Tuổi nền trước khi ghép thận từ 50 trở lên làm tăng nguy cơ đái tháo đường khởi phát sau ghép lên 8,36 lần với $p < 0,001$.

Chỉ số khối cơ thể trước ghép ≥ 23 có nguy cơ đái tháo đường khởi phát sau ghép cao hơn nhóm BMI chuẩn 3,24 lần với $p = 0,035$

3.2.4. Thay đổi lipid máu trước và sau ghép thận

Bảng 3.31. Các thay đổi lipid máu trước và sau ghép thận

Thời gian Chỉ số	Trước ghép	3 tháng	1 năm	3 năm	5 năm
	Trung vị	Trung vị	Trung vị	Trung vị	Trung vị
Cholesterol TP (mmol/L)	170 (147 - 203)	203 (171 - 232)	188 (160 - 218)	188 (166 - 218)	194 (169 - 216)
LDL-C (mmol/L)	76 (60 - 99)	98 (78 - 121)	97 (76 - 124)	105 (88 - 131)	120 (96 - 147)
HDL-C (mmol/L)	39 (32 - 51)	48 (39 - 58)	51 (41 - 62)	50 (42 - 65)	51 (43 - 60)
Triglyceride (mmol/L)	118 (82 - 182)	172 (126 - 229)	138 (100 - 190)	138 (100 - 182)	139 (104 - 190)

Cholesterol toàn phần tăng nhiều trong giai đoạn 3 tháng đầu sau ghép, sau đó giảm lại trong thời gian 1 đến 3 năm sau ghép và tăng lại sau 05 năm ghép.

LDL-C có khuynh hướng tăng dần theo thời gian sau ghép.

HDL-C tăng lên trong giai đoạn sau ghép và giữ ổn định trong thời gian theo dõi.

Triglycerid tăng nhanh trong 3 tháng đầu sau ghép, sau đó giảm và giữ trị số tương đương trong thời gian theo dõi sau ghép nhưng vẫn cao hơn so với trước ghép.

Bảng 3.32. Tỷ lệ rối loạn lipid máu trước và sau ghép thận

Thời gian Chỉ số	Trước ghép		3 tháng		1 năm		3 năm		5 năm	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Tăng Cholesterol TP	296	81 (27,4%)	285	150 (52,6%)	290	117 (40,3%)	264	101 (38,3%)	239	102 (42,7%)
Tăng LDL-C	296	175 (59,1%)	214	178 (83,2%)	255	207 (81,2%)	162	145 (89,5%)	113	105 (92,9%)
Giảm HDL-C	296	171 (57,8%)	218	65 (29,8%)	255	61 (23,9%)	162	36 (22,2%)	112	16 (14,3%)
Tăng Triglycerid	296	101 (34,1%)	284	171 (60,2%)	290	124 (42,8%)	264	110 (41,7%)	239	105 (43,9%)

Tỷ lệ tăng Cholesterol toàn phần, tăng Triglycerid và tăng LDL-C cao hơn ở các thời điểm sau ghép so với trước ghép có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Tỷ lệ giảm HDL-C thấp hơn ở các thời điểm sau ghép so với trước ghép, ở từng thời điểm 3 tháng, 1 năm, 3 năm, 5 năm đều thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với trước ghép ($p < 0,01$).

Bảng 3.33. Thay đổi về lipid máu sau ghép thận theo nhóm CNI

Loại thuốc Thời gian	Cyclosporine		Tacrolimus		Giá trị p
	n	TB ± SD	n	TB ± SD	
Cholesterol TP					
Trước ghép	56	177,38 ± 50,64	194	176,09 ± 43,18	0,43
3 tháng	54	211,76 ± 43,78	190	200,72 ± 45,18	0,056
1 năm	56	194,05 ± 41,90	193	188,96 ± 41,81	0,21
3 năm	51	203,76 ± 43,71	182	187,39 ± 39,44	0,006
5 năm	52	196,65 ± 39,22	172	193,33 ± 43,13	0,3
LDL-C					
Trước ghép	56	87,33 ± 36,94	194	81,21 ± 32,14	0,11
3 tháng	43	103,93 ± 32,30	148	100,55 ± 32,02	0,27
1 năm	50	102,13 ± 37,34	165	99,37 ± 32,14	0,30
3 năm	35	117,65 ± 45,21	109	108,91 ± 31,23	0,10
5 năm	31	121,15 ± 35,88	74	123,34 ± 37,09	0,39
HDL-C					
Trước ghép	56	41,55 ± 14,09	194	43,52 ± 15,85	0,2
3 tháng	46	48,54 ± 13,88	148	50,11 ± 15,61	0,27
1 năm	50	49,32 ± 13,44	165	52,87 ± 14,94	0,067
3 năm	35	52,03 ± 14,37	109	53,50 ± 15,79	0,31
5 năm	31	48,10 ± 11,43	74	55,11 ± 13,42	0,006
Triglycerid					
Trước ghép	56	164,05 ± 133,22	194	140,59 ± 91,96	0,066
3 tháng	54	218,46 ± 133,92	189	190,61 ± 112,59	0,063
1 năm	56	164,42 ± 74,73	192	153,60 ± 140,55	0,21
3 năm	51	172,54 ± 158,87	182	144,63 ± 59,59	0,027
5 năm	52	169,42 ± 71,69	172	148,80 ± 68,55	0,031

Cholestrol toàn phần ở nhóm điều trị với cyclosporine cao hơn tacrolimus và có ý nghĩa tại thời điểm 3 năm sau ghép ($p = 0,006$).

HDL-C tại thời điểm 5 năm sau ghép nhóm tacrolimus cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm dùng cyclosporine ($p = 0,006$).

LDL-C không khác biệt giữa 2 nhóm điều trị CNI trước và sau ghép.

Triglycerid ở nhóm dùng cyclosporine cao hơn có ý nghĩa thống kê tại thời điểm 3 năm và 5 năm sau ghép so với nhóm sử dụng tacrolimus ($p < 0,05$).

3.3. Thay đổi hình thái và chức năng thất trái trước và sau ghép thận trên siêu âm tim

Trong kết quả của chúng tôi, có 140 trường hợp ghi nhận được đủ các chỉ số siêu âm tim về hình thái và chức năng thất trái trước và sau ghép thận. Thời điểm ghi nhận siêu âm tim sau ghép trung bình là 3,59 năm.

3.3.1. Thay đổi về hình thái và chức năng thất trái trên siêu âm tim trước ghép thận

Bảng 3.34. Đặc điểm hình thái thất trái trước ghép thận

Hình thái	Trước ghép (N = 140)	Nam (N = 96)	Nữ (N = 44)	p
IVSd (mm)	13,23 ± 2,45	13,63 ± 2,42	12,36 ± 2,29	0,002
LVDd (mm)	50,84 ± 6,33	52,24 ± 5,99	47,78 ± 6,03	< 0,001
LVPWd (mm)	12,68 ± 2,53	12,89 ± 2,46	12,22 ± 2,66	0,07
LVDs (mm)	33,21 ± 6,56	34,50 ± 6,06	30,43 ± 6,73	< 0,001
LVMI (g/m ²)	177,68 ± 63,49	182,65 ± 62,85	166,83 ± 64,25	0,08

Trước ghép các chỉ số về đường kính thất trái, độ dày thành thất trái và chỉ số khối cơ thất trái đều ở giá trị cao đồng thời giới nam có khuynh hướng cao hơn nữ, trong đó đường kính thất trái và độ dày vách liên thất giới nam cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 3.35. Tỷ lệ phì đại thất trái trên siêu âm tim trước ghép thận theo nhóm điều trị trước ghép từ 3 loại thuốc huyết áp trở lên

Số loại thuốc PĐTT	≥ 3 thuốc điều trị huyết áp	< 3 thuốc điều trị huyết áp	Trị số p
Có PĐTT	95,8%	82,1%	0,007
Không PĐTT	4,2%	17,9%	
Tổng	100%	100%	

Nhóm BN điều trị từ 3 loại thuốc huyết áp trở lên trong giai đoạn chờ ghép có tỷ lệ PĐTT cao hơn có ý nghĩa.

Bảng 3.36. Thay đổi phân suất tống máu và áp lực động mạch phổi trước ghép thận

Chức năng	Trước ghép	Nam	Nữ	p
EF (%)	63,02 $\pm$ 7,43	62,67 $\pm$ 7,23	63,80 $\pm$ 7,86	0,2
PAPs (mmHg)	41,25 $\pm$ 11,99	40,70 $\pm$ 11,35	42,52 $\pm$ 13,55	0,27

Phân suất tống máu thất trái và áp lực động mạch phổi tâm thu trước ghép thận không khác biệt giữa nam và nữ.

3.3.2. Thay đổi về hình thái và chức năng thất trái trên siêu âm tim sau ghép thận

Bảng 3.37. Thay đổi hình thái thất trái trên siêu âm tim trước và sau ghép thận

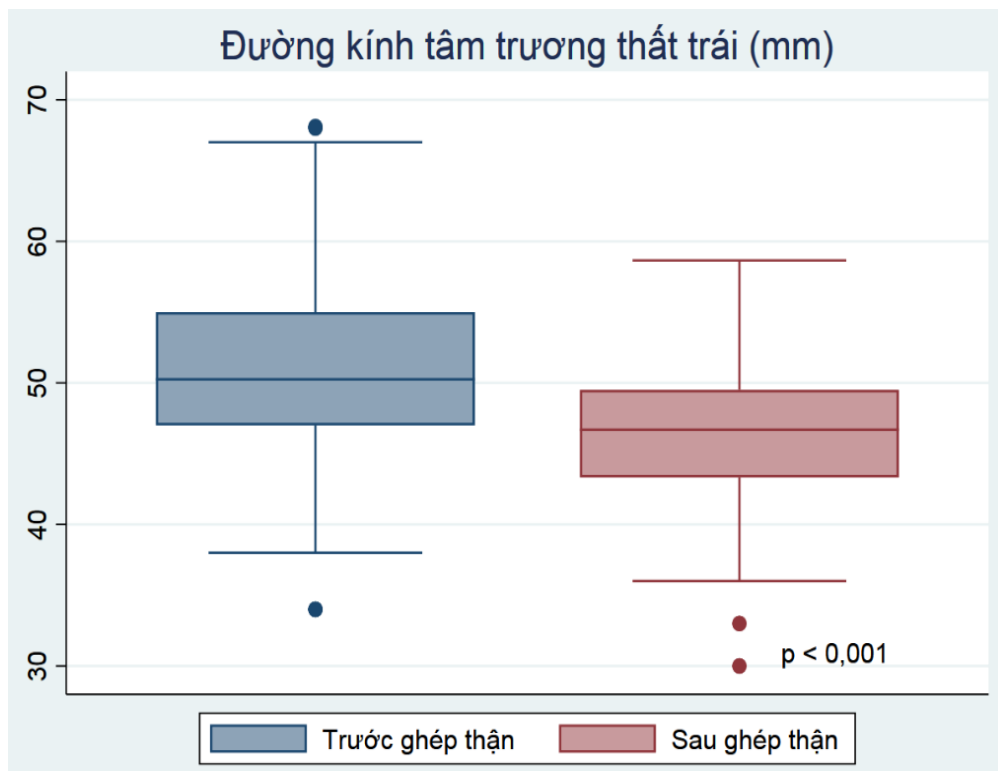
Hình thái	Trước ghép	Sau ghép	p
IVSd (mm)	13,23 ± 2,45	10,01 ± 1,77	< 0,001
LVDd (mm)	50,84 ± 6,33	46,41 ± 4,70	< 0,001
LVPWd (mm)	12,68 ± 2,53	10,01 ± 1,69	< 0,001
LVDs (mm)	33,21 ± 6,56	28,40 ± 3,61	< 0,001
LVMI (g/m ²)	177,68 ± 63,49	101,17 ± 26,86	< 0,001

Từng chỉ số tim tại thời điểm sau ghép đều giảm rõ so với trước ghép có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

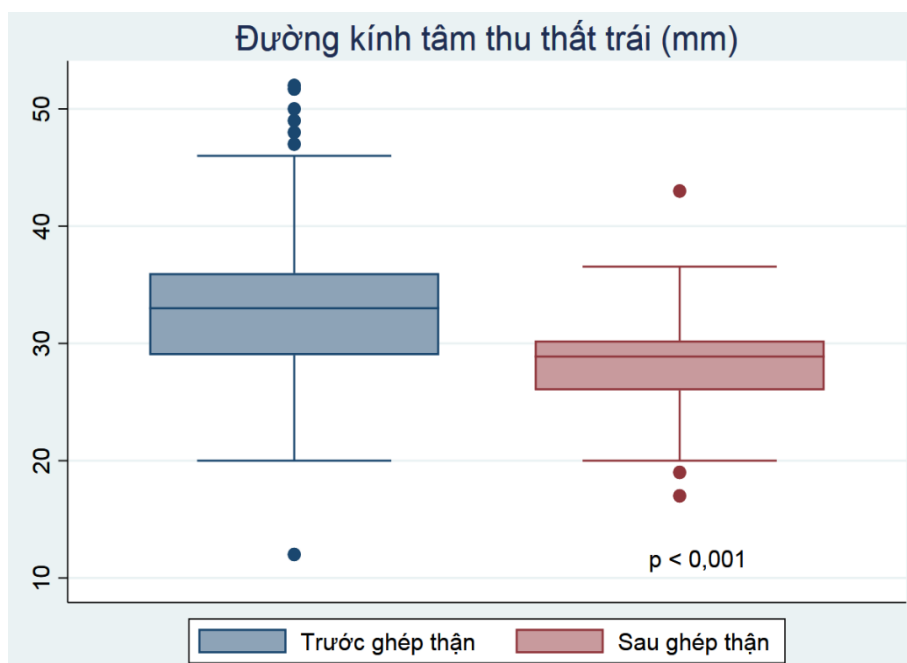
Bảng 3.38. Thay đổi tình trạng phì đại thất trái trên siêu âm tim trước và sau ghép thận (tỉ lệ%)

Thời điểm PĐTT	Trước ghép	Sau ghép	p
Bình thường	12,1%	52,5%	< 0,001
Phì đại thất trái	87,9%	47,5%	< 0,001
Đồng tâm/PĐTT	84,6%	60%	0,001

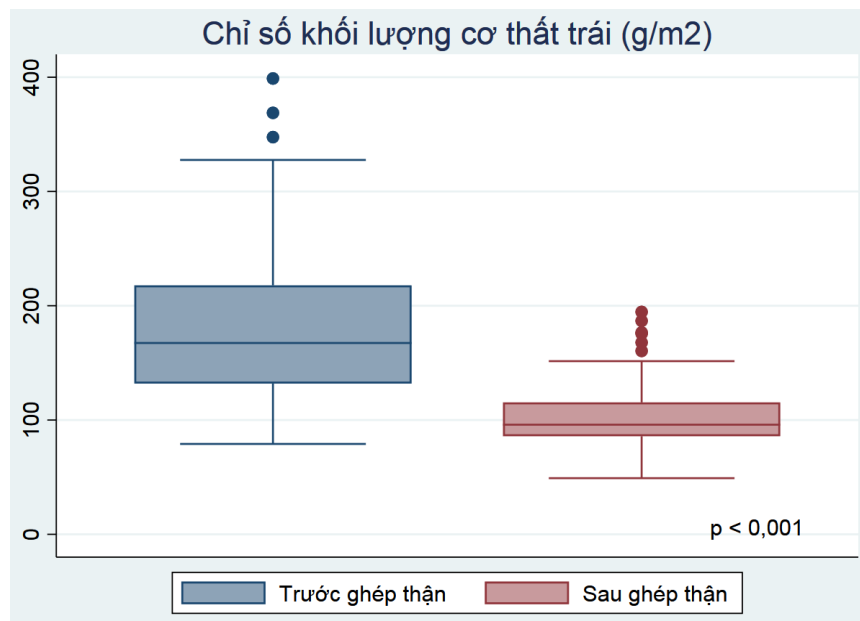
Tỉ lệ phì đại thất trái giảm sau ghép thận có ý nghĩa thống kê so với trước ghép với $p < 0,001$. Tỉ lệ phì đại đồng tâm/phì đại thất trái giảm ở thời điểm sau ghép so với trước ghép có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$.



Biểu đồ 3.6. Thay đổi đường kính tâm trương thất trái trước và sau ghép thận



Biểu đồ 3.7. Thay đổi đường kính tâm thu thất trái trước và sau ghép thận.



Biểu đồ 3.8. Thay đổi chỉ số khối lượng cơ thất trái trước và sau ghép thận

Bảng 3.39. Sự khác biệt tỉ lệ phì đại thất trái giữa 2 nhóm CNI tại các thời điểm trước và sau ghép

Loại thuốc Thời điểm	Cyclosporine	Tacrolimus	p
Trước ghép	91,9 %	86,7 %	0,309
Sau ghép	35,1 %	36,7 %	0,515

Tỉ lệ phì đại thất trái giữa 2 nhóm điều trị với cyclosporin và tacrolimus không khác biệt có ý nghĩa thống kê ở các thời điểm trước và sau ghép thận ($p > 0,05$).

Bảng 3.40. Sự thoái triển phì đại thất trái trước và sau ghép thận

Chỉ số	Trước ghép	Sau ghép	p
PĐTT (%)	87,9%	35,7%	< 0,001
Thoái triển PĐTT (n)		77	

Có 77 trường hợp có phì đại thất trái trước ghép, sau ghép tái cấu trúc không còn phì đại.

Bảng 3.41. Các yếu tố liên quan đến thoái triển phì đại thất trái

	OR	KTC 95%	Giá trị p
Giới tính			
Nam	—	—	
Nữ	0,31	0,14 – 0,68	0,004
Nhóm tuổi			
< 50	—	—	
≥ 50	0,37	0,09 – 1,35	0,136
Thời gian phát hiện bệnh thận mạn			
< 12 tháng	—	—	
≥ 12 tháng	0,74	0,30 – 1,72	0,495
Thời gian lọc máu			
< 12 tháng	—	—	
≥ 12 tháng	0,54	0,24 – 1,21	0,137
Tăng huyết áp	0,45	0,07 – 1,98	0,339
Đái tháo đường	0,79	0,17 – 4,14	0,759
Phân nhóm BMI			
18,5 - 22,9	—	—	
< 18,5	0,29	0,12, 0,69	0,006
≥ 23	0,32	0,11, 0,90	0,030
CNI điều trị nền ngay sau ghép			
Cyclosporine	—	—	
Tacrolimus	0,79	0,33 – 1,79	0,573
Số thuốc huyết áp sử dụng			
< 3 loại	—	—	
≥ 3 loại	2,48	1,17 – 5,42	0,020

Giới tính nữ có sự thoái triển phì đại thất trái chậm hơn 0,31 lần với $p=0,004$.

Chỉ số khối cơ thể trước ghép ở nhóm BMI $< 18,5$ và ≥ 23 có khả năng thoái triển phì đại chậm hơn nhóm BMI bình thường với khả năng thoái triển chậm hơn lần lượt là 0,29 và 0,32 lần và trị số p tương ứng là 0,006 và 0,03.

Nhóm điều trị với 3 loại thuốc huyết áp trở lên có tốc độ thoái triển phì đại thất trái nhanh hơn 2,48 lần, $p = 0,02$.

Bảng 3.42. Thay đổi phân suất tổng máu thất trái và áp lực động mạch phổi tâm thu trước và sau ghép thận

Chức năng	Trước ghép	Sau ghép	p
EF (%)	$63,02 \pm 7,43$	$68,65 \pm 5,00$	$< 0,001$
PAPs (mmHg)	$41,25 \pm 11,99$	$26,27 \pm 6,11$	$< 0,001$

Sau ghép thận phân suất tổng máu thất trái tăng (độ tăng trung bình là 5,63%) và áp lực động mạch phổi tâm thu giảm (độ giảm trung bình là 9,28 mmHg) có ý nghĩa thống kê khi so sánh với trước ghép ($p < 0,001$).

Bảng 3.43. Sự khác biệt phân suất tổng máu và chỉ số khối lượng cơ thất trái giữa 2 nhóm CNI tại các thời điểm trước và sau ghép

Loại thuốc Thời điểm	Cyclosporine	Tacrolimus	p
EF (%)			
Trước ghép	$61,95 \pm 7,66$	$63,39 \pm 7,45$	0,835
Sau ghép	$67,68 \pm 5,72$	$68,88 \pm 4,71$	0,850
LVMI (g/m²)			
Trước ghép	$170,09 \pm 51,69$	$180,39 \pm 68,36$	0,825
Sau ghép	$100,30 \pm 29,01$	$101,74 \pm 26,22$	0,604

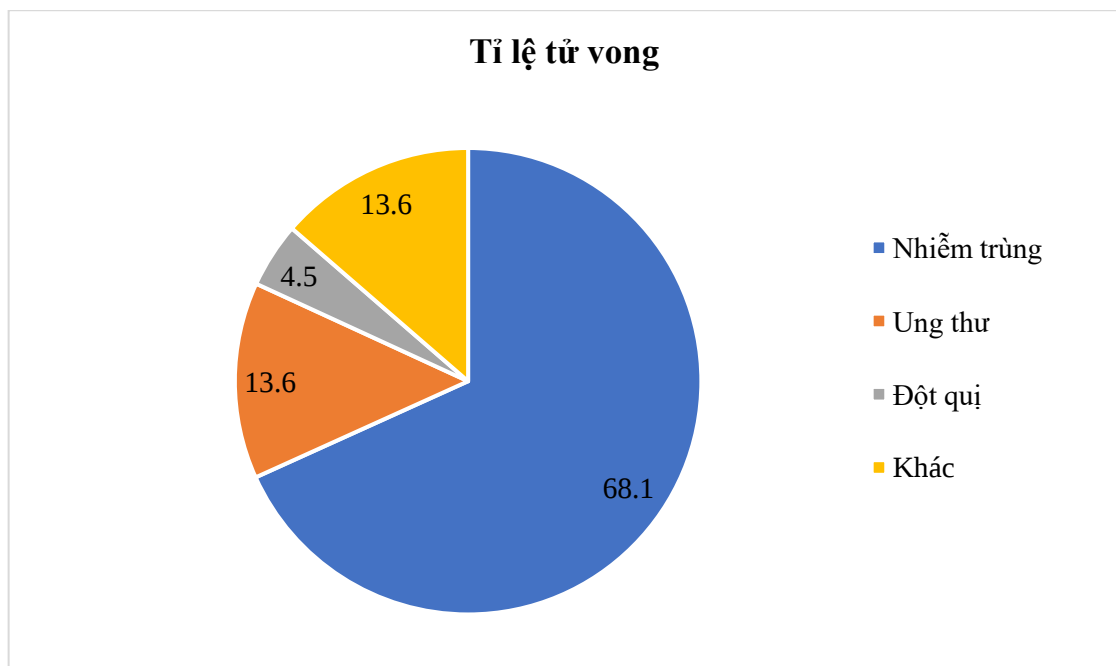
Phân suất tổng máu và chỉ số khối lượng cơ thất trái không khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa 2 nhóm điều trị cyclosporine và tacrolimus tại các thời điểm trước và sau ghép.

3.3.3. Ảnh hưởng của thay đổi hình thái và chức năng thất trái lên tỉ lệ tử vong và mất chức năng thận ghép

Bảng 3.44. Tỉ lệ tử vong, mất chức năng thận ghép

	n	%
Tử vong	22	7,4
Mất chức năng thận ghép	16	5,4
Gộp	37	12,5

Tỉ lệ tử vong là 7,4%, mất chức năng thận ghép là 5,4%, có 1 trường hợp tử vong sau mất chức năng thận ghép tỉ lệ gộp là 12,5%.

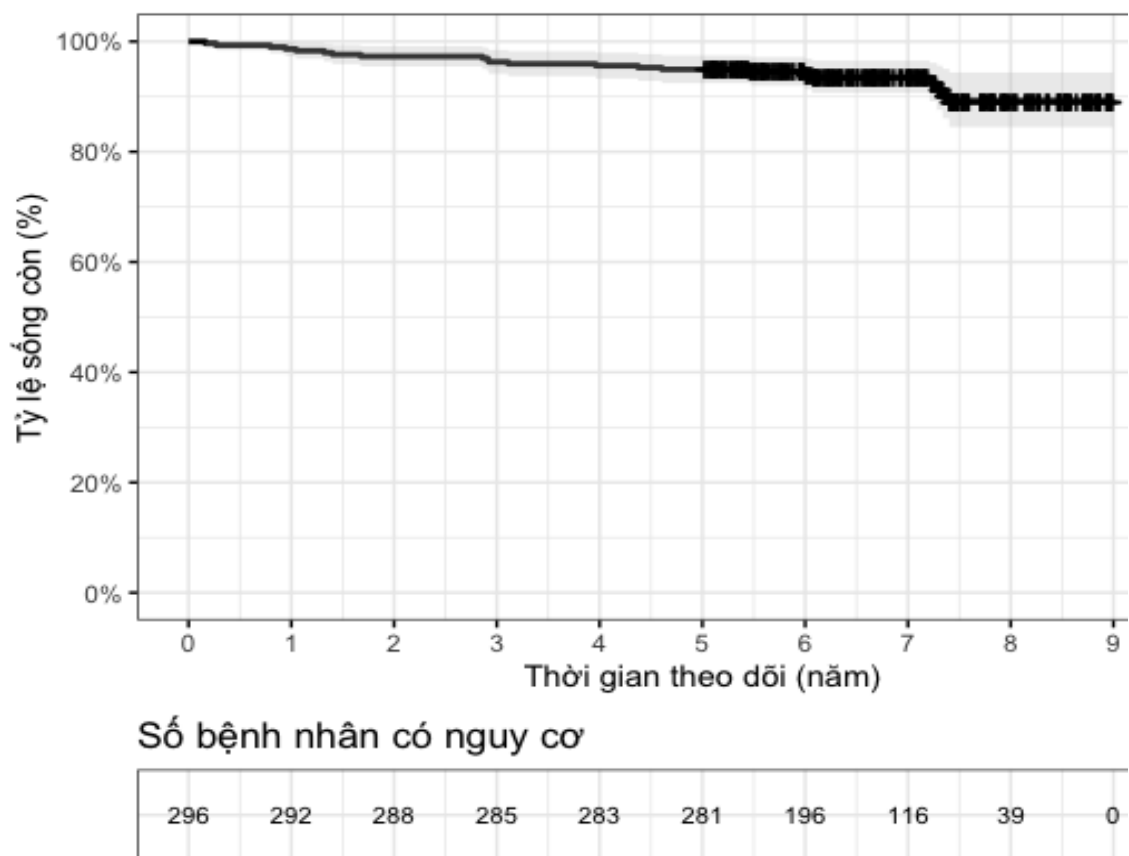


Biểu đồ 3.9. Các nguyên nhân gây tử vong

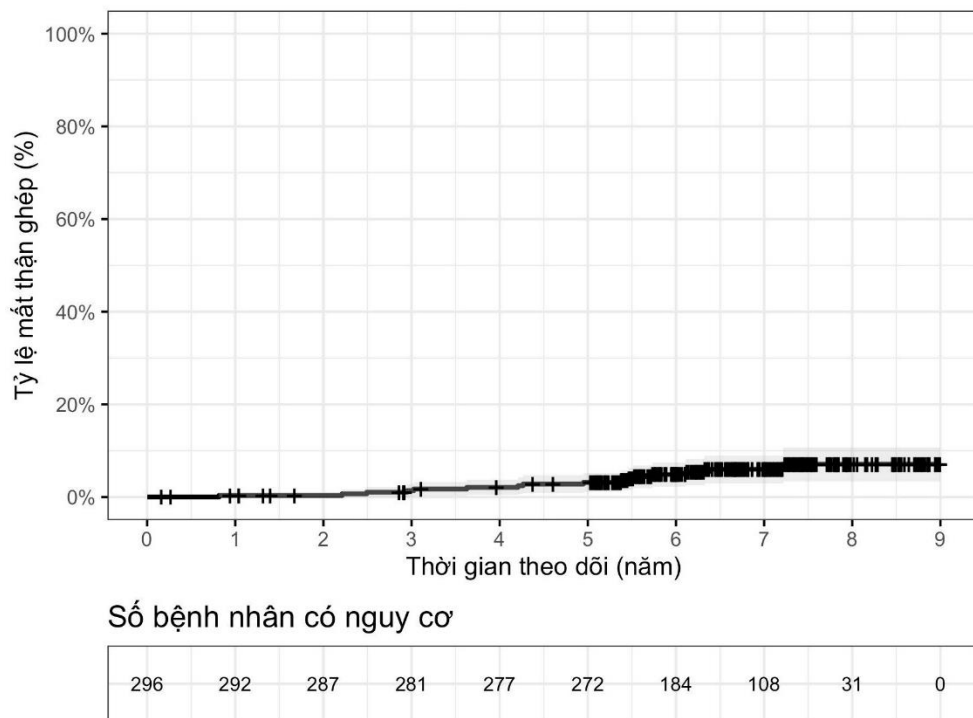
Trong các nguyên nhân gây tử vong nhiễm trùng chiếm tỉ lệ cao nhất 68,1% (15 trường hợp). Trong đó nhiễm Covid-19 là 4 trường hợp chiếm tỉ lệ: 18,2%.

Sau đó là nguyên nhân do ung thư 13,6% (3 trường hợp), đột quỵ 4,5% (1 trường hợp).

Do các nguyên nhân khác là 13,6% (3 trường hợp).



Biểu đồ 3.10. Biểu đồ tỉ lệ sống còn theo thời gian



Biểu đồ 3.11. Biểu đồ tỉ lệ mất chức năng thận ghép theo thời gian

Bảng 3.45. Tỉ lệ tích lũy của tử vong, mất thận ghép và sống còn không mất thận ghép theo thời gian

	1 năm	2 năm	3 năm	4 năm	5 năm	6 năm	7 năm
Tử vong	1.4% (<0.1%, 2.7%)	2.7% (0.8%, 4.5%)	3.7% (1.5%, 5.8%)	4.4% (2.0%, 6.7%)	5.1% (2.5%, 7.5%)	5.9% (3.1%, 8.7%)	6.4% (3.5%, 9.3%)
Mất chức năng thận ghép	0.3% (0%, 1.0%)	0.3% (0%, 1.0%)	1.4% (<0.1%, 2.7%)	2.1% (0.4%, 3.7%)	3.2% (1.1%, 5.2%)	4.9% (2.2%, 7.4%)	6.0% (2.9%, 9.0%)
Sống còn không mất chức năng thận ghép	98% (97%, 100%)	97% (95%, 99%)	95% (92%, 97%)	94% (91%, 96%)	92% (89%, 95%)	89% (86%, 93%)	88% (85%, 92%)

Tại mốc thời gian 5 năm nguy cơ tử vong tích lũy là 5,1% và nguy cơ mất chức năng thận ghép tích lũy là 3,2%. Khả năng sống còn không mất thận ghép ở thời điểm 5 năm là 92%.

Bảng 3.46. Các yếu tố nền liên quan tử vong do mọi nguyên nhân

	N	HR	KTC 95%	Giá trị p
Giới tính	296			
Nam		—	—	
Nữ		1,04	0,44 – 2,48	0,930
Nhóm tuổi	296			
< 50		—	—	
≥ 50		3,01	1,11 – 8,17	0,030
Thời gian phát hiện bệnh thận mạn	296			
< 12 tháng		—	—	
≥ 12 tháng		0,98	0,36 – 2,66	0,971
Thời gian lọc máu	266			
< 12 tháng		—	—	
≥ 12 tháng		1,07	0,46 – 2,47	0,875
Phân nhóm BMI	296			
18,5 – 22,9		—	—	
< 18,5		0,67	0,19 – 2,39	0,540
≥ 23		2,23	0,88 – 5,67	0,092
CNI điều trị nền ngay sau ghép	296			
CSA		—	—	
FK506		0,62	0,26 – 1,48	0,280
Số thuốc huyết áp sử dụng	296			
< 3 loại		—	—	
≥ 3 loại		0,75	0,31 – 1,78	0,511

Trên 296 bệnh nhân chung, tuổi khi ghép từ 50 trở lên tăng nguy làm tăng nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân sau ghép thận lên gấp 3 lần.

**Bảng 3.47. Các yếu tố liên quan tử vong do mọi nguyên nhân trên 140 BN
có đủ chỉ số cấu trúc và chức năng thất trái trên siêu âm tim trước
và sau ghép**

	N	Tử vong (N=3)	HR	KTC 95%	Giá trị p
Giới tính	140				
Nam		3 (3,1%)	—	—	
Nữ		0 (0,0%)	-	-	0,999
Nhóm tuổi	140				
<50		2 (1,6%)	—	—	
≥50		1 (7,7%)	4,72	0,43 – 52,2	0,206
Thời gian phát hiện bệnh thận	140				
<12 tháng		1 (2,9%)	—	—	
≥12 tháng		2 (1,9%)	0,67	0,06 – 7,34	0,740
Thời gian lọc máu	117				
<12 tháng		2 (2,9%)	—	—	
≥12 tháng		1 (2,0%)	0,70	0,06 – 7,69	0,768
Phân nhóm BMI	140				
18,5-22,9		2 (2,4%)	—	—	
<18,5		0 (0,0%)	-	-	>0,999
≥23		1 (4,2%)	1,77	0,16 – 19,5	0,641
CNI điều trị nền ngay sau ghép	140				
CSA		0 (0,0%)	—	—	
FK506		3 (2,9%)	-	-	>0,999
Số thuốc huyết áp sử dụng	140				
<3 loại		1 (1,2%)	—	—	
≥3 loại		2 (3,3%)	2,73	0,25 – 30,1	0,412
Phì đại thất trái trước ghép	140				
Không		0 (0,0%)	—	—	
Có		3 (2,4%)	-	-	0,999
Thoái triển phì đại thất trái	123				
Không		1 (2,2%)	—	—	
Có		2 (2,6%)	1,25	0,11 – 13,8	0,856

Trên 140 BN có đủ chỉ số siêu âm tim về tình trạng cấu trúc và chức năng thất trái, không ghi nhận các yếu tố ảnh hưởng lên tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân.

Bảng 3.48. Các yếu tố nền liên quan đến tử vong hoặc mất chức năng thận ghép

	N	HR	KTC 95%	Giá trị p
Giới tính	296			
Nam		—	—	
Nữ		1,44	0,75 – 2,75	0,275
Nhóm tuổi	296			
<50		—	—	
≥50		1,95	0,81 – 4,67	0,135
Thời gian suy thận	296			
<12 tháng		—	—	
≥12 tháng		1,06	0,49 – 2,33	0,875
Thời gian lọc máu	266			
<12 tháng		—	—	
≥12 tháng		1,14	0,60 – 2,16	0,699
Tiền căn tăng huyết áp	296	1,68	0,52 – 5,48	0,388
Tiền căn đái tháo đường	296	0,67	0,09 – 4,88	0,692
Phân nhóm BMI	296			
18,5-22,9		—	—	
<18,5		1,01	0,43 – 2,41	0,976
≥23		2,29	1,09 – 4,80	0,029
CNI điều trị nền ngay sau ghép	296			
CSA		—	—	
FK506		0,63	0,32 – 1,24	0,179
Số thuốc huyết áp sử dụng	296			
<3 loại		—	—	
≥3 loại		0,90	0,47 – 1,74	0,761

Trên 296 BN nghiên cứu, BMI từ trên 23 là yếu tố nguy cơ tăng khả năng tử vong hoặc mất chức năng thận ghép 2,29 lần, $p = 0,029$.

Bảng 3.49. Các yếu tố liên quan tử vong hoặc mất chức năng thận ghép trên 140 BN có đủ chỉ số cấu trúc và chức năng thất trái trên siêu âm tim trước và sau ghép

	N	Tử vong hoặc mất chức năng thận ghép (N=10)	HR	KTC 95%	Giá trị p
Giới tính	140				
Nam		7 (7,3%)	—	—	
Nữ		3 (6,8%)	0,92	0,24 – 3,58	0,910
Nhóm tuổi	140				
<50		8 (6,3%)	—	—	
≥50		2 (15,4%)	2,58	0,55 – 12,2	0,230
Thời gian phát hiện bệnh thận	140				
<12 tháng		3 (8,6%)	—	—	
≥12 tháng		7 (6,7%)	0,75	0,19 – 2,90	0,677
Thời gian lọc máu	117				
<12 tháng		7 (10,3%)	—	—	
≥12 tháng		3 (6,1%)	0,57	0,15 – 2,19	0,412
Phân nhóm BMI	140				
18,5-22,9		5 (6,0%)	—	—	
<18,5		1 (3,0%)	0,57	0,07 – 4,94	0,614
≥23		4 (16,7%)	3,03	0,81 – 11,3	0,099

	N	Tử vong hoặc mất chức năng thận ghép (N=10)	HR	KTC 95%	Giá trị P
CNI điều trị nền ngay sau ghép	140				
CSA		2 (5,6%)	—	—	
FK506		8 (7,7%)	1,65	0,35 – 7,80	0,528
Số thuốc huyết áp trước ghép	140				
<3 loại		4 (5,0%)	—	—	
≥3 loại		6 (10,0%)	2,02	0,57 – 7,16	0,277
Phì đại thất trái trước ghép	140				
Không		1 (5,9%)	—	—	
Có		9 (7,3%)	1,30	0,17 – 10,3	0,802
Thoái triển phì đại thất trái	123				
Không		4 (8,7%)	—	—	
Có		5 (6,5%)	0,75	0,20 – 2,81	0,674

Trên 140 BN có đủ chỉ số siêu âm tim về tình trạng cấu trúc và chức năng thất trái, không ghi nhận các yếu tố ảnh hưởng lên tỉ lệ tử vong hoặc mất chức năng thận ghép.

Chương 4:

BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu 296 trường hợp sau ghép thận tại Bệnh viện Chợ Rẫy, trong khoảng thời gian từ tháng 01/2014 đến tháng 12/2017, chúng tôi có một số bàn luận sau.

4.1. Đặc điểm chung

4.1.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trong khoảng 30-39 chiếm tỉ lệ cao nhất (45,3%), sau đó là độ tuổi trong khoảng 20-29 (chiếm 28,0%) và trong khoảng 40-49 tuổi (chiếm 15,5%) (bảng 3.1).

Người nhận thận trong độ tuổi từ 20- 49 tuổi theo qui trình là tối ưu để nhận thận ghép, và trong trường hợp tuổi từ 50 trở lên thì phải đánh giá điều kiện sức khỏe sát sao nhằm đảm bảo cho phẫu thuật ghép thận, hồi sức sau ghép và các kết quả lâu dài của chăm sóc BN ghép thận.

Kết quả của chúng tôi cho thấy đối tượng nhận thận dưới 50 tuổi chiếm 90,9%. Tuổi thấp nhất: 16, cao nhất: 68, trung bình: $35,1 \pm 9,3$ tuổi (bảng 3.1).

Kết quả tương tự với kết quả của các tác giả: Bùi Văn Mạnh⁹⁶, Dư Thị Ngọc Thu⁹¹, Châu Minh Trị⁹⁰, Bozbas S.S³⁵.

Kết quả của tác giả Bùi Đức Phú (2012), nghiên cứu ghép thận tại Bệnh viện Trung ương Huế thì lứa tuổi trung bình là 34. Ghép thận thường chọn BN trẻ tuổi vì đời sống của họ còn dài hơn, là lứa tuổi lao động và cống hiến cho xã hội sau này, tuổi càng trẻ thì ít có bệnh lý khác đi kèm, khả năng ghép thành công cao hơn.

Gần đây số lượng các trường hợp lớn tuổi ghép thận tăng lên do kết quả ghép thận và sự cải thiện tiên lượng sống còn cho các đối tượng này, và thập

kỷ qua đã chứng kiến sự gia tăng gấp ba lần số ca ghép thận ở người lớn tuổi trên 65 tuổi ở Hoa Kỳ.⁹⁷ Trong nghiên cứu của tác giả Sundaram⁹⁸ (2021) là 53. Suy mòn thể chất, suy giảm nhận thức, các bệnh mạn tính đồng mắc và các biến chứng liên quan đến ức chế miễn dịch có thể làm chậm quá trình hồi phục sau ghép gây khó khăn cho chăm sóc sau ghép và làm suy giảm khả năng tự chăm sóc và theo dõi về sau.⁹⁹

Trong nghiên cứu của tác giả Pinter Jule¹⁰⁰ (2017) về đánh giá khả năng ghép thận cho các đối tượng BN lớn tuổi với 30 BN nhận thận tại Úc có độ tuổi khi nhận thận trung bình là: 64 (50-71), cho thấy các kết quả đạt được cho các đối tượng BN này.

Trong nghiên cứu này tỉ lệ nam và nữ là 65,2% so với 34,8% (bảng 3.1). Tương tự với kết quả của Nguyễn Hữu Thịnh⁸⁸ (2013), Trần Ngọc Sinh¹⁰¹ (2010), Châu Minh Trị⁹⁰ (2018) Bệnh viện Chợ Rẫy, và tỉ lệ nam nhiều hơn nữ.

Trong nghiên cứu của Sundaram Hariharan⁹⁸ (2021) tỉ lệ nam nữ là: 60,2% – 39,8%. Còn của Rohit Malyala¹⁰² (2019) là 60,7 – 39,3.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỉ lệ ĐTD trước ghép là 4,1%. Nhiều nghiên cứu cho thấy tỉ lệ này phụ thuộc vào vị trí địa lý, đặc điểm kinh tế xã hội ở vùng nghiên cứu. Tại những nước phát triển, tỉ lệ này rất cao. Tuy nhiên những nghiên cứu ở các nước đang phát triển như nước ta thì tỉ lệ này cũng có phần tương tự. Như nghiên cứu của Gioco¹⁰³, tỉ lệ này là 4,9%.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỉ lệ ghép thận từ người cho chết não chỉ chiếm tỉ lệ 5,1%. Tỉ lệ này rất khiêm tốn cho thấy người dân nước ta ít có thói quen hiến tặng tạng sau khi chết. Điều này cần thiết phải có nhiều sự quan tâm của các cấp lãnh đạo cũng như sự tuyên truyền sâu rộng lên mọi tầng lớp nhân dân để việc hiến tạng trong thời gian tới ngày một phổ biến hơn.

4.1.2. Đặc điểm bệnh thận mạn và thời gian lọc máu trước ghép

Kết quả của chúng tôi cho thấy phần lớn BN có thời gian phát hiện bệnh thận mạn trên 12 tháng (76,7%). BN có thời gian phát hiện bệnh thận mạn trung vị là 25,2 tháng, tứ phân vị là 3,8 – 168,6 tháng. Thời gian lọc máu dưới 12 tháng chiếm tỉ lệ là 52,3%. Vẫn còn 10,1% các trường hợp chưa lọc máu, BN có thời gian lọc máu trung vị là 11,3 tháng, tứ phân vị là 1 – 106,1 tháng. (bảng 3.2).

Kết quả của chúng tôi tương tự tác giả Sundaram Hariharan⁹⁶ (2021) thời gian lọc máu trung bình là 10,6 tháng (0,0 – 28,8).

Kết quả của Châu Minh Trị⁹⁰ (2018), thời gian chẩn đoán bệnh thận mạn trước ghép là $38,19 \pm 3,86$ tháng, và có 87,5% các đối tượng được chạy thận nhân tạo trước ghép.

Theo nghiên cứu Bozhas S.S.³⁵ (2011) nghiên cứu trên 42 BN ghép thận với thời gian lọc máu trung bình 47 tháng. Và trong kết luận của nghiên cứu này còn cho thấy thời gian lọc máu kéo dài ảnh hưởng lên sự phì đại thất trái.

4.1.3. Tình trạng hemoglobin, hematocrit trước và sau ghép thận

BN bệnh thận mạn có tình trạng giảm sản xuất và giảm chức năng của erythropoietin gây thiếu máu. Đồng thời do tác động của môi trường ure huyết cao làm ức chế tuỷ xương, và do tăng hoạt tuyến cận giáp nên làm xơ hoá tuỷ xương ảnh hưởng lên quá trình tạo máu tại tuỷ xương. Sự tán huyết sinh lý tăng dưới tác dụng của độc tố urê máu, tán huyết do lách lớn, hiện tượng trộm máu do tai biến kỹ thuật lọc máu, nguy cơ chảy máu tiêu hóa làm trầm trọng hơn tình trạng thiếu máu trên các BN đang chờ ghép thận.¹⁰⁴

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, sau ghép thận các chỉ số Hemoglobin và Hematocrite tăng lên có ý nghĩa và giữ ổn định trong khoảng thời gian theo dõi từ 1 đến 5 năm sau ghép (bảng 3.8).

Tương tự trong nghiên cứu của tác giả Montanaro D.²⁴ (2005), BN có Hct trước ghép $29,8 \pm 5,6\%$, và sau ghép thận mức Hct tăng lên $40,3 \pm 8,7\%$ có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Nghiên cứu của Namazi M.H.²⁶ (2010) cho kết quả tương tự với các chỉ số Hgb và Hct trước ghép là: $10,14 \pm 2,87$ mg/dl, $30,88 \pm 8,68\%$ và sau ghép tương ứng là $12,5 \pm 2,18$ mg/dl, $37,57 \pm 7,56\%$ chỉ số p lần lượt là 0,001 và 0,003.

Kết quả nghiên cứu của Phạm Quốc Cường¹⁰⁵ (2012) về tình hình ghép thận của Bệnh viện 198 từ 2008- 2010, các chỉ số hồng cầu 4,918 triệu/mm³, Hgb 13,68g/dl, Hct 36,4% cải thiện rõ rệt sau ghép thận 6 tháng.

Nghiên cứu của tác giả Châu Minh Trị⁹⁰ năm 2018, Hgb trước ghép là $105,3 \pm 23$ g/L tăng lên sau ghép 1 năm là $131,1 \pm 18,9$ g/L với $p < 0,001$.

Sau ghép với thận mới có chức năng sẽ cải thiện các tình trạng sinh lý do độc tính ure máu cao, giảm sản xuất và hoạt tính của erythropoietin đã kích thích tuỷ hoạt động hiệu quả, giảm các quá trình tiêu thụ hồng cầu do tán huyết, mất máu. Do đó, sau ghép các chỉ số Hgb và Hct tăng dần về mức ổn định.

4.1.4. Thay đổi tần số tim trước và sau ghép thận

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tần số tim trước ghép ở mức 81-100 lần/phút chiếm tỉ lệ cao nhất (66,2%). Sau ghép nhóm có tần số tim 61 - 80 lần/phút chiếm tỉ lệ cao nhất trong thời gian 3 năm, sau đó tại thời điểm 5 năm nhóm 81-100 lần/phút là cao nhất. Sự thay đổi tần số tim trước và sau ghép không bị ảnh hưởng bởi thời gian phát hiện bệnh thận mạn và thời gian lọc máu trước ghép (kết quả từ bảng 3.5 – 3.7).

Điều này cho thấy bệnh lý thần kinh tự chủ của tim phát sinh khi có ure máu tăng hoặc bệnh lý đái tháo đường, và với thận ghép có chức năng đã giúp cải thiện rõ rệt chức năng tự chủ của tim thông qua tần số tim đưa về mức ổn định hơn ngay sau ghép thận.¹⁰⁶

4.2. Thay đổi về một số yếu tố nguy cơ chuyển hóa: tăng huyết áp, BMI, đái tháo đường, rối loạn lipid máu sau ghép thận

4.2.1. Thay đổi huyết áp trước và sau ghép thận

Bảng 4.1. So sánh huyết áp trước ghép thận với các tác giả khác

Thông số	Ng.Thị Minh Huy ¹⁰⁷ (n=34)	McGregor E. ²⁹ (n=67)	Hoàng Viết Thắng ¹⁰⁸ (n=69)	Nguyễn Hữu Thịnh ⁸⁸ (n=57)	Chúng tôi (n=296)
HATT	154,7	150	152,4	152,5	133,4
HATTr	91,4	90	88,4	89,1	84,2

Theo tác giả Nguyễn Hữu Thịnh⁸⁸ (2013), HA trước ghép của các BN là 152,5/89,1 mmHg thấp hơn so với chúng tôi, trong nghiên cứu của chúng tôi thời điểm lấy trị huyết áp là khi BN đã được điều trị bệnh lý nền ổn định và chờ ghép.

Tương tự kết quả của Hoàng Viết Thắng¹⁰⁸ (2005), tỉ lệ THA ở BN chạy thận nhân tạo định kỳ là 97,6% và nghiên cứu của Iqbal M.M.²⁵ (2006), trên 22 BN ghép thận cho thấy tỉ lệ THA trước ghép thận là 100%, nghiên cứu của Rocha S.G¹⁰⁹ (2012) tỉ lệ THA là 94%.

Trong kết quả của chúng tôi có 88,2% BN có THA trước ghép thận, sau ghép 1 năm còn 81,4% và 5 năm là 77,6% (bảng 3.18), tương tự tác giả Montanaro D.²⁴ (2005), trên 23 BN ghép thận có 72% THA.

BN trước ghép thận trong nghiên cứu chúng tôi khi huyết áp phải kiểm soát từ 3 loại thuốc điều trị huyết áp trở lên, huyết áp tâm thu và tâm trương đều cao hơn có ý nghĩa so với nhóm điều trị ít hơn 3 loại thuốc huyết áp (bảng 3.22 và 3.23). Cho thấy sự khó khăn trong việc điều trị tình trạng huyết áp cao cho các đối tượng bệnh thận mạn giai đoạn cuối.

Trước ghép thận tỉ lệ BN THA chiếm tỉ lệ cao, và đây là một yếu tố nguy cơ tim mạch quan trọng đồng mắc trên các đối tượng BN bệnh thận mạn giai đoạn cuối chờ ghép thận hoặc đang được lọc thận.¹¹

Trước ghép thận, có 239 BN sử dụng thuốc đường uống kiểm soát huyết áp, sau ghép 5 năm có 46 BN không còn sử dụng thuốc điều trị huyết áp (bảng 3.20), khảo sát các yếu tố nền cho thấy giới tính nữ có khả năng ngưng trị cao hơn 2,54 lần.

- So sánh huyết áp tâm thu, tâm trương trước và sau ghép thận

Tình trạng giảm quá tải thể tích do chức năng thận ghép có lại sau ghép giúp BN có nước tiểu nhiều đã cải thiện tình trạng THA trước ghép.

Sau ghép thận, huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương giảm xuống có ý nghĩa, mức độ giảm huyết áp tâm thu và tâm trương tương ứng là: 9,8 mmHg và 8,1 mmHg ($p < 0,001$) (bảng 3.17, biểu đồ 3.3 và 3.4).

**Bảng 4.2. So sánh thay đổi huyết áp trước và sau ghép thận
với các tác giả**

Huyết áp (mmHg)	Iqbal M.M ²⁵ (n=22)	McGregor E. ²⁹ (2000) (n=67)	Nguyễn Hữu Thịnh ⁸⁸ (n=57)	Châu Minh Trí ⁹⁰ (n=168)	Chúng tôi (n=296)
Trước ghép	161/101	150/90	152/89	144/86,7	133,4/84,2
Sau ghép	133/86	137/86	115/72	122,5/74,5	1 năm: 123,6/76,3
					3 năm: 126/78,6
					5 năm: 125,7/78,4
p	< 0,05	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Sau ghép thận mức độ huyết áp tâm thu giảm nhiều hơn huyết áp tâm trương do giảm hậu tải thất trái. Theo Lê Thanh Liêm⁸⁵ (2006), nghiên cứu diễn tiến tim mạch trước và sau ghép thận tại BVCR từ 1992-2006 tỉ lệ THA trước ghép 88%, sau ghép 20% (huyết áp giảm có ý nghĩa với $p < 0,05$).

Tương tự với kết quả của các tác giả khác như của McGregor E.²⁹ (2000), trên 67 BN ghép thận cho thấy có sự giảm có ý nghĩa của huyết áp tâm thu trước ghép thận là 150 mmHg và sau ghép thận là 137 mmHg ($p < 0,01$) và huyết áp tâm trương trước ghép thận là 90 mmHg và sau ghép thận là 86 mmHg ($p < 0,01$).

Theo nghiên cứu Montanaro D.²⁴ (2005), trên 23 BN ghép thận với huyết áp tâm thu trước ghép $148 \pm 13,8$ mmHg giảm xuống sau ghép còn $139 \pm 15,3$ mmHg ($p < 0,006$); Dudziak M.¹¹⁰ (2005), ở 43 BN sau 3 tháng ghép thận huyết áp tâm thu từ $140,5 \pm 23,6$ mmHg xuống còn $126 \pm 6,8$ mmHg ($p < 0,01$).

Sau ghép thận nhóm thuốc ức chế canxi dihydropyridine là lựa chọn đầu tay do tác dụng bảo vệ thận đặc biệt là trên các BN có sử dụng cyclosporine trong nhóm CNI. Các loại ức chế canxi non DHP như verapamil, diltiazem có tương tác với hệ thống cytochrome P-450 được sử dụng với mục đích đạt được nồng độ CNI điều trị.¹⁰¹

Nhóm ức chế hệ RAS bao gồm: nhóm thuốc ức chế men chuyển và chẹn thụ thể AT1 có vai trò trên các BN có tiểu đái. Tiểu đái là một yếu tố nguy cơ cho suy chức năng thận ghép về sau, do đó ngoài mục tiêu ổn định huyết áp các nhóm thuốc ức chế men chuyển và chẹn thụ thể AT1 còn vai trò bảo vệ chức năng lâu dài của thận ghép.¹¹⁰

Kết quả của chúng tôi cho thấy giữa 2 loại thuốc cycloprin và tacrolimus trong nhóm CNI điều trị chống thải ghép, không có sự khác biệt chỉ số huyết áp tâm thu trước và sau ghép thận và chỉ số huyết áp tâm trương thời điểm 5 năm sau ghép cao hơn ở nhóm tacrolimus ($p = 0,01$) (bảng 3.24 và 3.25).

Sau ghép vẫn còn tình trạng THA, nguyên nhân có thể do giảm chức năng thận ghép, thải ghép mạn, THA có sẵn từ trước ghép, do dùng thuốc cyclosporine, hẹp động mạch thận ghép kèm tăng tiết renine từ thận ban đầu của BN, giảm số lượng nephron gây THA nhạy cảm với natri.¹¹

- Số thuốc điều trị THA trước và sau ghép thận

Trước ghép thận có 42,6% BN phải dùng phối hợp hơn 3 nhóm thuốc nhằm kiểm soát huyết áp, sau ghép tỉ lệ BN phải dùng 3 nhóm thuốc trở lên với mục tiêu kiểm soát huyết áp ở các thời điểm sau ghép 1 năm, 3 năm, và 5 năm sau ghép lần lượt là: 19,2%, 20,3% và 19,6%. Tỉ lệ các BN không sử dụng thuốc THA trước ghép là 11,8% và tỉ lệ này ở các thời điểm 1 năm, 3 năm và 5 năm sau ghép lần lượt: 18,6%, 15,8% và 22,4%. Còn lại các trường hợp sử dụng 1 đến 2 nhóm thuốc để kiểm soát huyết áp (bảng 3.11).

Kết quả nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Liêm⁸⁵ (2006) cho thấy trước ghép có 84% các đối tượng chờ ghép thận phải dùng trên 3 nhóm thuốc nhằm kiểm soát huyết áp, sau ghép thận tỉ lệ THA là 20%, tuy nhiên để kiểm soát huyết áp chỉ sử dụng 1- 2 nhóm thuốc điều trị ($p < 0,05$).

Theo nghiên cứu của Iqbal M.M.²⁵ (2006), trên 22 BN ghép thận cho thấy số loại thuốc huyết áp trước ghép thận là (3 ± 1) loại thuốc/BN và sau ghép thận là (2 ± 1) loại thuốc ($p < 0,001$).

THA sau ghép thận vừa là kết quả vừa là nguyên nhân của rối loạn chức năng thận ghép; ngoài ra, nó còn liên quan đến các biến cố về tim mạch cũng như tử vong sớm do bệnh tim mạch.¹¹⁰

Trong kết quả của chúng tôi, tỉ lệ THA hồi phục sau ghép là 19,25% và tỉ lệ THA khởi phát sau ghép là 65,71% (bảng 3.19). Phân tích các yếu tố có thể ảnh hưởng lên kết quả này cho thấy giới nữ có tỉ lệ THA hồi phục sau ghép cao hơn 2,64 lần (bảng 3.20). Do số lượng Bn không THA trước ghép thấp nên

sau đó việc tìm các yếu tố liên quan đến khởi phát THA sau ghép chưa thấy được mối liên quan (bảng 3.21).

Nghiên cứu của tác giả Carpenter M.A¹¹¹ năm 2014 cho thấy mỗi 20 mmHg huyết áp tâm thu tăng so với nền liên quan đến tăng 32% nguy cơ bệnh tim mạch và tăng 13% tỉ lệ tử vong.

Cùng với tình trạng THA trước đó, các yếu tố liên quan đến ghép như: bệnh thận mạn giai đoạn hậu ghép, bệnh lý mạch máu và điều trị với CNI và steroid là liên quan đến THA sau ghép. Một phân tích tổng hợp trên 34 thử nghiệm ngẫu nhiên có nhóm chứng so sánh giữa nhóm duy trì, với nhóm không dùng và nhóm ngưng steroid, Knight và Moris cho thấy giảm tỉ lệ THA trên nhóm tránh và ngưng steroid (RR: 0,9, 95% CI: 0,85-0,94). Việc giảm liều và ngưng steroid cho thấy lợi ích trên tình trạng THA và các yếu tố nguy cơ tim mạch- chuyển hoá khác nhưng vẫn cần cân nhắc dựa trên các báo cáo về nguy cơ thải ghép cấp.¹¹²

Giai đoạn sớm sau ghép thận kiểm soát huyết áp không cần quá chặt chẽ, mục tiêu là < 160/90 mmHg nhằm duy trì tưới máu thận ghép tối ưu và giảm nguy cơ huyết khối mạch máu thận. Sau tháng đầu, mục tiêu huyết áp cần giống như trên các BN bệnh thận mạn không ghép nhằm giảm tổn thương cơ quan đích. Theo hướng dẫn của ACC/AHA³⁹ năm 2017 trên quản lý huyết áp, khuyến cáo mục tiêu huyết áp cho BN sau ghép thận là < 130/80 mmHg (IIa), sử dụng chẹn kênh can xi là thuốc đầu tay (IIa) với vai trò cải thiện độ lọc cầu thận và sống còn mảnh ghép. Đó là do ảnh hưởng của CNI làm co mạch máu nội thận và tăng kháng lực ngoại biên bị đảo ngược bởi chẹn kênh canxi.¹¹⁰

4.2.2. Thay đổi BMI trước và sau ghép thận

Kết quả ở bảng 3.26 cho thấy chỉ số khối cơ thể nhóm BMI < 18,5 trước ghép có tỉ lệ 24% không thay đổi trong thời gian đầu sau ghép, sau đó giảm dần

theo thời gian theo dõi. Tỷ lệ BN BMI ≥ 23 tăng tại thời điểm theo dõi sau ghép 1 năm, 3 năm và 5 năm, đồng thời so với trước ghép tăng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Nöhre M¹¹³ nghiên cứu trên 433 BN sau ghép thận tại đại học Y khoa Hannover. Kết quả cho thấy tỷ lệ béo phì trước và sau ghép thận lần lượt là 14,8 và 19,9%; tăng 34%. Béo phì sau ghép có liên quan đến tỷ lệ đái tháo đường týp 2 và NODAT cao hơn. Ngoài ra, có mối liên quan giữa việc tăng chỉ số BMI trước ghép cũng như sau ghép và giảm eGFR. Tuổi cao hơn và giới tính nữ có tăng tỷ lệ béo phì sau ghép cao hơn.

Kết quả từ bảng 3.27 cho thấy: trước ghép không có sự khác biệt BMI giữa 2 nhóm điều trị CNI; sau ghép nhóm BN được điều trị với cyclosporine có BMI cao hơn so với nhóm tacrolimus và có ý nghĩa thống kê với p tại các thời điểm 1 năm, 3 năm và 5 năm lần lượt là: 0,006, 0,036 và 0,007.

4.2.3. Thay đổi đường huyết trước và sau ghép thận

Trong kết quả của chúng tôi, có 16 trường hợp (5,4%) đái tháo đường mới khởi phát sau ghép thận, trong đó có: 8 trường hợp (2,7%) trong vòng 3 tháng sau ghép, và 4 trường hợp (1,4%) sau ghép 1 năm. 50% các trường hợp đái tháo đường mới khởi phát sau ghép phát hiện trong 3 tháng đầu sau ghép.

Mức đường huyết đói trung bình sau ghép có tăng nhưng không nhiều (bảng 3.28).

Kết quả nghiên cứu của tác giả Lý Thụy Đoan Trinh⁸⁹ (2015), tỷ lệ đái tháo đường mới phát hiện sau ghép là 6,5%.

Của tác giả Nguyễn Hữu Thịnh⁸⁸ (2013), tỷ lệ đái tháo đường mới phát hiện sau ghép là 14%.

Của tác giả Bùi Văn Mạnh¹¹⁴ (2012) có 4 trường hợp đái tháo đường phát hiện sau ghép (3,92%).

Nghiên cứu của tác giả Rocha S¹⁰⁹ (2012) trên 79 trường hợp theo dõi 6 năm phát hiện 25% các bệnh có đái tháo đường.

Theo nghiên cứu của Kasiske B¹¹⁵ (2003), tỉ lệ đái tháo đường sau ghép tại các thời điểm 3 tháng, 12 tháng và 36 tháng lần lượt là: 9,1%, 16% và 24%.

Nöhre M¹¹³ nghiên cứu trên 433 BN sau ghép thận. Kết quả cho thấy 6,0% BN đái tháo đường type 2; 6,9% xuất hiện đái tháo đường khởi phát sau ghép. Béo phì sau ghép có liên quan đến tỉ lệ đái tháo đường type 2 và khởi phát đái tháo đường sau ghép cao hơn.

Sự khác biệt về tỉ lệ ĐTD mới phát hiện sau ghép thận, do trong nghiên cứu của chúng tôi đa số là BN trẻ, tỉ lệ thừa cân béo phì trước ghép ít, BMI >25 (chỉ có 5,4%).

Tỉ lệ của bệnh ĐTD khởi phát sau ghép thận thay đổi trên các nghiên cứu khác nhau, theo nghiên cứu của Palepu S.⁶² (2015) thì tỉ lệ này thay đổi từ 2% đến 53%. Một lý do cho sự khác biệt lớn về tỉ lệ báo cáo là do khó khăn trong việc đưa ra các chẩn đoán. Cho đến khoảng một thập kỷ trước, chưa có sự đồng thuận cho NODAT (New-onset diabetes after kidney transplantation), do ngưỡng đường huyết lúc đói hoặc ngẫu nhiên để chẩn đoán ĐTD khác nhau. Vấn đề này được giải quyết khi Những hướng dẫn đồng thuận năm 2003 (The 2003 Consensus Guidelines) của ADA (American Diabetes Association) và WHO xuất hiện.

ĐTĐMKP sau ghép thận là một yếu tố nguy cơ cho vấn đề thải ghép, cùng với các ảnh hưởng ngắn hạn và dài hạn của bệnh lý ĐTD type 2 nói chung. NODAT ảnh hưởng đến thận ghép và khả năng sống còn của BN, tăng tỉ lệ mắc bệnh tim mạch sau ghép và gây tổn thương đa cơ quan đích. NODAT làm tăng nguy cơ bệnh lý tim mạch cao hơn so với nhóm không bị ĐTD. ĐTĐMKP có liên quan đến phì đại thất trái, và liên quan đến tăng gấp 2-3 lần tỉ lệ tử vong

do mọi nguyên nhân và các biến cố tim mạch. Kết cục của BN có ĐTĐMKP sau ghép thận 7 năm có thể ngang bằng với những BN BTMGĐC do đái tháo đường. Nguy cơ tử liên quan đến bệnh tim mạch được báo cáo là tăng gấp ba lần ở những BN có ĐTĐMKP hậu ghép.⁶⁰

Các yếu tố nguy cơ gây ĐTĐMKP không thay đổi được: tuổi, chủng tộc (người Mỹ gốc Phi, người Tây Ban Nha, dân tộc Nam Á), tiền sử gia đình bị ĐTĐ, bệnh thận đa nang, rối loạn dung nạp glucose trước ghép. Các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được gồm: béo phì, hội chứng chuyển hóa, viêm gan siêu vi C, nhiễm CMV, thuốc corticosteroid, thuốc ức chế calcineurin (đặc biệt là tacrolimus) và sirolimus.¹¹⁶

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trước ghép từ 50 trở lên tăng nguy cơ đái tháo đường mới khởi phát sau ghép thận lên 8,36 lần (bảng 3.30). Tuổi cao là 1 yếu tố nguy cơ nền cho tăng rối loạn chuyển hoá trong dân số chung, và tăng nguy cơ đái tháo đường cũng như các bệnh lý tim mạch.¹¹⁷ Đồng thời khi chỉ số BMI cao trên ngưỡng bình thường ($BMI \geq 23$), có nguy cơ đái tháo đường khởi phát sau ghép thận cao hơn 3,24 lần. Đây là các đối tượng nên được tầm soát về tình trạng rối loạn dung nạp đường trước ghép, cần có sự theo dõi sát về đái tháo đường khởi phát sau ghép, nhằm phát hiện sớm và có chiến lược quản lý lâu dài.

Các liên quan giữa thuốc chống thải ghép và đường huyết sau ghép thận:

ĐTĐMKP sau ghép thận là một biến chứng quan trọng, do đây là yếu tố làm tăng khả năng suy chức năng tạng ghép mạn tính, biến cố tim mạch và tử vong. ĐTĐMKP hay gặp trên các BN được điều trị với tacrolimus hơn so với cyclosporine. Mặc dù khi tacrolimus bắt đầu được dùng thay thế cho cyclosporine thì giảm được 50% các trường hợp thải ghép cấp nhưng lại làm tăng nhiều hơn các trường hợp mới khởi phát đái tháo đường sau ghép. Cơ chế

tacrolimus gây ĐTĐMKP sau ghép chưa rõ, có thể do giảm tiết insulin và tăng đề kháng insulin.¹¹⁸

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi đường huyết trung bình trước ghép giữa nhóm điều trị với cyclosporine và tacrolimus là tương đương nhau. Sau ghép khi đang dùng liều cao nhất của CNI tình trạng đường huyết trung bình ở nhóm cyclosporine là $89,46 \pm 27,45$ mg% thấp hơn ở nhóm tacrolimus là $93,52 \pm 30,27$ với $p=0,18$. Sau đó khi bắt đầu giảm liều CNI thì đường huyết trung bình giữa 2 nhóm (theo thứ tự cyclosporine – tacrolimus) ở thời điểm 1 năm: $91,14$ mg% - $90,56$ mg% ($p = 0,46$); thời điểm 3 năm: $94,4$ mg% - $86,1$ mg% ($p=0,003$); thời điểm 5 năm: $100,88$ mg% - $91,46$ mg% ($p=0,003$) (bảng 3.29). Có thể thấy được khi dùng lâu dài cyclosporine đã ảnh hưởng lên chuyển hoá xấu hơn so với tacrolimus làm tăng BMI, tăng Cholesterol toàn phần, tăng Triglycerid và giảm HDL-C đã làm tăng đường huyết trên các BN điều trị với cyclosporine về dài hạn sau ghép thận (bảng 3.27 và 3.33).

Việc sử dụng steroids cũng gây ra các rối loạn chuyển hóa đường. Nhiều nghiên cứu đã chứng tỏ rằng có thể giảm liều và ngưng sử dụng steroids trên BN ghép thận ổn định với liều tacrolimus cơ bản. Khi ngưng dùng steroids: có sự sụt giảm đáng kể C-peptide lúc đói, giảm insulin lúc đói, giảm tỉ số insulin/glucose và chỉ số HOMA-R, cho thấy sự giảm đề kháng insulin. Dùng tacrolimus cùng với steroids gây tăng đề kháng insulin ở những nghiên cứu trong giai đoạn sớm sau ghép thận, và khi ngưng steroids làm giảm đề kháng insulin có thể giảm nguy cơ bệnh tim mạch, tuy nhiên việc ngưng steroids nên cân nhắc giữa nguy cơ thải ghép với các lợi ích đạt được.^{52,118}

4.2.4. Thay đổi lipid máu trước và sau ghép thận

Trong khi những kết quả ngắn hạn của ghép thận có nhiều cải thiện trong thời gian gần đây, thì kết quả dài hạn của ghép thận chưa thật sự cải thiện. Nguyên nhân chủ yếu của những trường hợp thải ghép là do suy chức năng tạng

ghép mạn tính. Sinh bệnh học của suy chức năng thận ghép thì phức tạp và là kết quả của sự tương tác của nhiều yếu tố miễn dịch và không miễn dịch. Những yếu tố không miễn dịch có liên quan, có 2 yếu tố nguy cơ tim mạch: THA và rối loạn lipid máu, liên quan đến sự tiến triển và diễn tiến của suy chức năng thận ghép. Những rối loạn chuyển hóa lipid rất thường gặp trên các đối tượng ghép thận và bệnh lý tim mạch chính là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong sau ghép thận, với một tỉ lệ cao hơn đáng kể so với dân số chung.¹¹⁹

4.2.4.1. Tăng cholesterol toàn phần máu

Tăng mức cholesterol gây tổn thương mạch máu trên những mô hình thực nghiệm của suy thận ghép mạn. Vài nghiên cứu lâm sàng cho thấy mối liên quan giữa nồng độ cholesterol với các mức độ khác nhau của suy thận ghép mạn, ở cùng thời gian sau ghép nồng độ cholesterol toàn phần và triglycerid cao hơn ở nhóm có suy thận ghép mạn so với nhóm không suy, nồng độ cholesterol trước ghép liên quan với điểm số tổn thương mạn tính cao và suy chức năng tạng ghép sau 6 tháng ghép thận.¹²⁰

Ở nghiên cứu của chúng tôi, trước ghép có nồng độ Cholesterol toàn phần trung vị là 170 mg%, sau ghép 3 tháng nồng độ cholesterol toàn phần máu tăng cao nhất và thay đổi có ý nghĩa so với trước ghép ($p < 0,001$), với trị số trung vị 203 mg%. Sau ghép 1 năm đến 5 năm, nồng độ cholesterol có giảm xuống nhưng vẫn cao hơn so với trước ghép theo thứ tự 1, 3 và 5 năm lần lượt là: 188 mg%, 188 mg% và 194 mg% với giá trị $p < 0.001$ so với trước ghép (bảng 3.31).

Tỉ lệ tăng Cholesterol trước ghép là 27,4% tại thời điểm 3 tháng sau ghép là 52,6%, sau đó tại các thời điểm 1, 3 và 5 năm là: 40,3%, 38,3% và 42,7%. Dù tỉ lệ này có giảm nhưng so với trước ghép vẫn cao hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (bảng 3.32).

Có thể thấy tại thời điểm 3 tháng sẽ có bước ngoặt là chỉnh liều thuốc CNI do đó có thể ảnh hưởng đến tình trạng chuyển hoá mỡ máu theo hướng ổn định hơn nhưng do vẫn duy trì CNI nên vẫn còn tác động lên bộ mỡ.

Theo kết quả của Nguyễn Thị Hoa^{121,122} (2009), (2010) tỉ lệ tăng cholesterol máu là 41,5% và 30,3%. Kết quả sau đó¹²³ (2012) tại thời điểm sau ghép thận 3 tháng và 6 tháng, tỉ lệ cholesterol máu cao tăng có ý nghĩa so với trước ghép (69,2% và 42,3%). Và trong kết quả của tác giả Phạm Văn Bùi⁸⁷ (2010), rối loạn lipid máu với tăng cholesterol sau ghép thận có tỉ lệ là 42%.

Sự thay đổi tỉ lệ rối loạn lipid máu trong các nghiên cứu dao động từ 16-72% phụ thuộc vào đặc điểm dân số của nghiên cứu, liên quan đến lựa chọn thời điểm lấy mẫu máu xét nghiệm sau ghép thận.¹²⁴

Nồng độ cholesterol máu là yếu tố ảnh hưởng độc lập lên tạng ghép, liên quan đến tất cả các trường hợp ghép thất bại, theo nghiên cứu trên 676 BN được ghép thận của Roodnat J.¹²⁵ (2000). Với phân tích đa biến trên 198 BN nhận thận Wissing K.¹²⁶ (2000) đã chứng minh rằng tăng cholesterol máu là yếu tố nguy cơ độc lập gây mất chức năng thận ghép mạn tính trên nhóm nam giới ($p < 0,05$).

4.2.4.2. Tăng LDL-Cholesterol máu

LDL-C là yếu tố nguy cơ độc lập cho bệnh lý tim mạch. Ứng với mỗi mức tăng LDL-C lên 10mg% làm tăng nguy cơ bệnh lý tim mạch thêm 12%.¹²⁷

Trong kết quả của chúng tôi, trị số trung vị của LDL-C trước ghép thận là 76 mg%, trị số này bắt đầu tăng sau ghép và tăng dần theo thời gian theo dõi sau ghép ở thời điểm 3 tháng, 1 năm, 3 năm, và 5 năm sau ghép thận có giá trị trung vị lần lượt là: 98 mg%, 97 mg%, 105 mg% và 120 mg% (bảng 3.31).

Đồng thời tỉ lệ tăng LDL-C trong nghiên cứu của chúng tôi qua các thời điểm từ trước đến sau ghép có khuynh hướng tăng dần từ 59,1% trước ghép

tăng lên 83,2% ở thời điểm 3 tháng và ở các thời điểm 1 năm, 3 năm và 5 năm lần lượt là: 81,2%; 89,5% và 92,9% (bảng 3.32).

Tương tự trong kết quả trên 500 BN theo nghiên cứu của Fazelzadeh A.¹¹⁹ (2006), tỉ lệ LDL-C tăng không cao (từ 180 ± 62 mg% tăng lên 189 ± 53 mg%). Khi phân tích đơn biến, LDL-C > 180 mg% có liên quan chặt chẽ với bệnh lý tim mạch. Theo mô hình tỉ lệ nguy cơ Cox, LDL-C > 180mg% (nguy cơ tương đối là 2,3) là yếu tố nguy cơ độc lập.

Bệnh lý tim mạch do xơ vữa và huyết khối là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong và tàn tật ở Châu Âu⁶⁶, và hiện đang tăng lên ở các nước đang phát triển. Tình trạng rối loạn chuyển hóa mỡ máu là một trong các nguyên nhân gây nên bệnh lý tim mạch có thể thay đổi được. Nhiều nghiên cứu dựa trên kết quả của các thử nghiệm ngẫu nhiên, có nhóm chứng, đa trung tâm cho thấy giảm cholesterol toàn phần và LDL-C có thể phòng ngừa bệnh lý tim mạch.

4.2.4.3. Giảm HDL-Cholesterol máu

HDL-C thấp đã được chứng minh là một yếu tố nguy cơ độc lập cho bệnh lý tim mạch thông qua các nghiên cứu có nhóm chứng và nghiên cứu quan sát có định hướng. Trị số HDL-C thấp gây tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim, đột quỵ, đột tử, tái hẹp sau nong mạch vành. Ngược lại, HDL-C cao là một yếu tố bảo vệ có liên quan đến tuổi thọ và chống lại quá trình tiến triển của bệnh lý xơ vữa động mạch.¹²⁸

Trong kết quả của chúng tôi cho thấy trị số trung bình của HDL-C trước ghép là 39 mg%. Trị số này tăng lên sau ghép, tại thời điểm 3 tháng là 48 mg% tăng trung bình là 7,1mg% với $p < 0,001$. Tại thời điểm 1 năm là: 51mg%, tăng trung bình là 9,6mg% với $p < 0,001$. Sự tăng HDL cholesterol này tiếp tục được duy trì ổn định > 40mg% trong thời gian theo dõi sau đó (bảng 3.31).

Tỉ lệ giảm HDL-C của chúng tôi trước ghép 57,8%, lần lượt các thời điểm 1 năm, 3 năm và 5 năm sau ghép là: 23,9%, 22,2% và 14,3% (Bảng 3.32).

Theo kết quả của Nguyễn Thị Hoa^{121,122} (2009) (2010) có tỉ lệ giảm HDL cholesterol là 19,5% và 15,2%¹²³. Trong nghiên cứu của Phạm Văn Bùi⁸⁷ (2010) có 8 trường hợp giảm HDL chiếm tỉ lệ 24,2%, tuy nhiên đây chỉ là những nghiên cứu cắt ngang tại một thời điểm sau ghép.

Đây là một yếu tố bảo vệ cho BN sau ghép thận do tình trạng HDL cholesterol tăng dần và giữ ở mức ổn định trên 40mg%, và thông qua tỉ lệ giảm HDL cholesterol giảm dần theo thời gian sau ghép có thể cho thấy, việc các BN tuân thủ điều trị để bảo vệ thành quả ghép thận song song với việc bệnh đã thay đổi sống do bệnh có nhiều thời gian để vận động hơn so với trước ghép. Tuy nhiên cũng cần thêm các đánh giá về thay đổi hành vi của các BN sau ghép thận để làm rõ vấn đề này.

4.2.4.4. Tăng triglyceride máu

Các nghiên cứu chứng minh rằng triglycerid máu tăng cao là yếu tố tiên lượng cho thải ghép mạn. Đồng thời, nồng độ triglyceride cao là một trong các yếu tố ảnh hưởng xấu đến bệnh tim thiếu máu cục bộ (Baliga 2003).

Theo nghiên cứu của Phạm Văn Bùi⁸⁷ (2010), có 15 trường hợp tăng triglycerid chiếm tỉ lệ là 45,4%.

Tương tự kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Hoa¹²³ (2012), tỉ lệ tăng TG sau ghép thận 3 tháng là 65,4%, đến thời điểm 6 tháng sau ghép tỉ lệ này có giảm còn 38,5%, tuy nhiên vẫn cao hơn so với trước ghép là 19,2% ($p>0,05$).

Trong kết quả của chúng tôi, tỉ lệ tăng triglyceride sau ghép 3 tháng là 60,2% cao nhất trong khoảng thời gian theo dõi, sau đó tỉ lệ này ở các thời điểm 1 năm, 3 năm và 5 năm sau ghép lần lượt là: 42,8%, 41,7% và 43,9%. Do tỉ lệ tăng triglyceride trước ghép là 34,1% và các thay đổi tại từng thời điểm sau ghép so với trước ghép đều có ý nghĩa thống kê (bảng 3.32).

Tương tự với tỉ lệ tăng triglyceride, các giá trị trung vị cũng thay đổi tương tự tăng cao nhất ở thời điểm 3 tháng sau ghép (172mg%), giảm dần về

mức 138mg% ở thời điểm 1 năm, 138 mg% ở thời điểm 3 năm và 139mg% thời điểm 5 năm; nhưng vẫn cao hơn so với thời điểm trước ghép thận: 118mg% (bảng 3.31).

Các liên quan giữa thuốc chống thải ghép và các rối loạn chuyển hoá lipid máu:

Trước ghép thận trị số trung bình nồng độ Cholesterol toàn phần, HDL-C, LDL-C và triglyceride giữa 2 nhóm điều trị CNI khác biệt không ý nghĩa thống kê (Bảng 3.33). Các thay đổi và khác biệt bắt đầu xuất hiện sau ghép thận và theo thời gian sự khác biệt này có những thay đổi có ý nghĩa.

Với cholesterol toàn phần máu:

Trong kết quả của chúng tôi, cholesterol toàn phần máu trước ghép giữa 2 nhóm điều trị CNI là như nhau ($p = 0,43$). Sau ghép khi nồng độ CNI cao tại thời điểm 3 tháng khác biệt giữa nhóm cyclosporine và tacrolimus với trị số trung bình lần lượt là 211,76mg% - 200,72mg% ($p=0,056$); tiếp theo ở các thời điểm 1 năm, 3 năm và 5 năm theo cặp cyclosporine – tacrolimus lần lượt là 194,05mg% - 188,96mg% ($p = 0,21$); 203,76mg% - 187,39mg% ($p = 0,006$) và 196,65mg% - 193,33mg% ($p = 0,3$) (bảng 3.33).

Với LDL-Cholesterol máu:

Nồng độ LDL-C trong nghiên cứu của chúng tôi khi so sánh giữa 2 nhóm CNI (cyclosporine – tacrolimus) dọc theo thời điểm theo dõi 3 tháng, 1 năm, 3 năm và 5 năm là: 103,93 mg% - 100,55 mg% ($p = 0,11$); 102,13 mg% - 99,37 mg% ($p = 0,27$); 117,65 mg% - 108,91 mg% ($p=0,1$) và 121,15 mg% - 123,34 mg% ($p = 0,39$) (bảng 3.33).

Với HDL-Cholesterol máu:

Các khác biệt về giá trị trung bình HDL cholesterol trong nghiên cứu của chúng tôi tại các thời điểm nồng độ CNI cao (3 tháng sau ghép) và khi bắt đầu ổn định liều CNI (từ 1 đến 5 năm sau ghép) giữa 2 nhóm cyclosporin - tacrolimus

là: 48,54 mg% - 50,11 mg% ($p = 0,27$); 49,32 mg% - 52,87 mg% ($p = 0,067$); 52,03 mg% - 53,5 mg% ($p = 0,31$) và 48,1 mg% - 55,11 mg% ($p = 0,006$) (bảng 3.33).

Với Triglycerid máu:

Kết quả của chúng tôi cho thấy nồng độ triglyceride máu sau ghép tại thời điểm nồng độ CNI cao giữa 2 nhóm CNI là không khác biệt có ý nghĩa, với chỉ số trung bình của nhóm cyclosporine là 218,46 mg% và tacrolimus là 190,61 mg% ($p = 0,063$). Sau đó khi bắt đầu giảm liều CNI đến mức ổn định (từ 1 đến 5 năm sau ghép) thì trung bình triglyceride theo cặp cyclosporine - tacrolimus lần lượt: 164,42 mg% - 153,6 mg% ($p = 0,21$); 172,54 mg% - 144,63 mg% ($p = 0,027$) và 169,42 mg% - 148,8 mg% ($p = 0,031$) (bảng 3.33).

Kết quả của tác giả Ciftci⁷ 2013 trên 98 BN sau ghép thận cho thấy cholesterol toàn phần và LDL cholesterol ở nhóm cyclosporine tăng cao có ý nghĩa so với nhóm tacrolimus ở các thời điểm sau ghép 1 tháng và 3 tháng. Triglycerid và HDL cholesterol khác biệt không có ý nghĩa khi so sánh giữa 2 nhóm thuốc CNI. Ở nghiên cứu này còn cho kết quả không thấy mối liên quan giữa nồng độ tacrolimus trong máu với các thông số mỡ máu. Việc điều trị với cyclosporine nguy cơ tăng tỉ lệ cholesterol toàn phần và LDL cholesterol so với nhóm tacrolimus.

Việc sử dụng cyclosporine gây tình trạng rối loạn mỡ máu phụ thuộc vào liều, vì cyclosporine chuyển hoá thông qua con đường cytochrome P450 nên cản trở hoạt động của CYP27A1, và gián tiếp làm giảm sự tạo thành 27-hydroxycholesterol làm chậm tạo thành acid mật để tham gia dị hoá cholesterol. Ngoài ra 27-hydroxycholesterol là 1 chất ức chế mạnh HMG-CoA reductase, do đó đưa đến kết quả là tăng cholesterol toàn phần và HDL⁶⁶.

Sau ghép thận, kết quả của chúng tôi cho thấy BMI tăng cao hơn trên các BN sau khi ghép thận, đồng thời có sự tăng của đường huyết đói, cholesterol

toàn phần, LDL-C và triglyceride làm tăng nguy cơ tim mạch – chuyển hóa. Bên cạnh đó là sự tăng của HDL-C mang tính chất bảo vệ cho tim mạch. So sánh giữa 2 nhóm điều trị CNI, nhóm cyclosporine có BMI các thời điểm sau ghép, đường huyết và triglyceride 3 và 5 năm cao hơn; đồng thời HDL-C nhóm cyclosporine thời điểm 5 năm thấp hơn đây là các yếu tố cho thấy về dài hạn nguy cơ tim mạch – chuyển hóa của cyclosporine cao hơn tacrolimus. Đái tháo đường khởi phát sau ghép thận có liên quan đến các yếu tố nền là tuổi khi ghép từ trên 50 và BMI trước ghép ≥ 23 .

4.3. Thay đổi hình thái và chức năng thất trái trên siêu âm tim trước và sau ghép thận

4.3.1. Thay đổi hình thái và chức năng thất trái trên siêu âm tim trước ghép thận

Bệnh thận mạn giai đoạn cuối là một trong những gánh nặng y tế, biến chứng của bệnh thận mạn tính ảnh hưởng lên nhiều cơ quan, đặc biệt là các biến chứng tim mạch là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở những BN này.

Suy tim là nguyên nhân mang lại gánh nặng về bệnh tật và tử vong cho BN bệnh thận mạn giai đoạn cuối, với tỉ lệ lưu hành gấp 12-36 lần trên các BN chạy thận so với dân số chung.¹³⁰ Bệnh cơ tim do tăng ure huyết được đặc trưng bởi sự phì đại thất trái biểu hiện rõ ràng trên điện tâm đồ, Xquang ngực và siêu âm tim. Và phì đại thất trái liên quan đến giảm mật độ mao mạch, đặc biệt là ở nội tâm mạc trung tâm. Chính thiếu máu cục bộ vi mạch đóng một vai trò quan trọng của bệnh cơ tim do urê huyết cao. Sự căng giãn nội mạch do sung huyết tĩnh mạch ngoại vi gây phản ứng viêm nội mạc mạch máu, do đó việc điều trị chống sung huyết ngoài vai trò ổn định huyết động còn nhiều vai trò hơn. BN thận mạn có phì đại thất trái sẽ tăng nguy cơ suy chức năng thất trái, do 2 quá trình cùng song song diễn ra là tình trạng quá tải thể tích (quá tải dịch) và quá tải áp lực (THA). Quá tải áp lực đã tạo ra các sarcomere mới xen kẽ trong các

tế bào cơ tim gây nên tình trạng phì đại đồng tâm thất trái, trong khi đó quá tải thể tích gây phì đại lệch tâm làm tăng đường kính thất trái.

Sự hoạt hoá quá mức hệ renin-angiotensin-aldosteron gây tình trạng co và viêm mạch máu; cùng với tình trạng viêm, xơ vữa và xơ cứng mạch máu do hội chứng ure huyết cao mang lại gây nên tình trạng giảm tưới máu mạch máu trong đó có hệ mạch vành. Và thúc đẩy bởi tình trạng thiếu máu trên các BN bệnh thận mạn (hội chứng tim – thận – thiếu máu).

Hậu quả của tình trạng tái cấu trúc thất trái do quá tải áp lực – thể tích, cùng với các rối loạn vi mạch máu gây giảm tưới máu mạch vành làm rối loạn chức năng tim BN bệnh thận mạn giai đoạn cuối và sau đó là suy chức năng tim với phân suất tổng máu giảm.

Siêu âm tim là phương tiện chẩn đoán hình ảnh thông dụng và rất tốt để khảo sát cấu trúc tim như màng ngoài tim, hệ thống van tim, nhĩ, thất, khối lượng cơ, chức năng thất trái...

- Phì đại thất trái:

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ phì đại thất trái trước ghép thận chiếm 87,9% (bảng 3.38).

Bảng 4.3. So sánh tỉ lệ PĐTT trước ghép với các tác giả khác

Phì đại thất trái	Hoàng V. Thắng¹⁰⁸ (n=69)	Nguyễn Hữu Thịnh⁸⁸ (n=57)	Châu Minh Trí⁹⁰ (n=168)	Bozhas S.S.³⁵ (N=500)	Chúng tôi (n=140)
Tỉ lệ (%)	91,3	94,7	88,1	63,2	87,9

Tương tự kết quả nghiên cứu của Hoàng Viết Thắng¹⁰⁸ (2007), trên 69 BN BTMGĐC.

Tỉ lệ PĐTT ở các nghiên cứu của Bozhas S.S. (2011), Paunovic G.J. (2005), Sahagún-Sánchez G. (2001) lần lượt là 78,6%, 79,1%, 81%.^{35,131}

Theo nghiên cứu của Iqbal M.M.²⁵ (2006), trên 22 BN ghép thận cho thấy tỉ lệ PĐTT trước ghép là 100%.

Theo kết quả của Rajan S.¹³² (2007), ở 203 BN ghép thận có 60% PĐTT, 11% có dẫn thất trái. Tác giả cũng cho thấy PĐTT, dẫn thất trái và giảm chức năng tâm thu thất trái là yếu tố tiên đoán tử vong trên các BN sau ghép thận. Tương tự McGregor và cộng sự cũng cho thấy tuổi, dẫn thất trái, giảm chức năng tâm thu thất trái là yếu tố tiên lượng tử vong ở BN trước ghép thận.

Theo Fischel R.S và Ventura H.O, Izumo S.²⁴ (1998), các thuốc steroides, ức chế calcineurin làm tăng hoặc làm kéo dài hiện tượng PĐTT sau ghép thận.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trước ghép, các BN có tình trạng phì đại đồng tâm thất trái chiếm tỉ lệ cao trong các BN có PĐTT: 84,6% (bảng 3.38).

- Chức năng tâm thu thất trái:

Trước ghép thận chức năng thất trái tốt $EF (\%) = 63,02 \pm 7,43$ (bảng 3.36 và bảng 3.42). Tương tự như của Châu Minh Trí⁹⁰ chức năng EF trước ghép là $63,7 \pm 6,5\%$.

Tương tự kết quả của Ikäheimo M.¹³³ chức năng thất trái trước ghép của các BN tốt $FS (\%) = 30,6 \pm 5,3$.

Vì các BN được ghép thận trong kết quả của chúng trẻ tuổi, thời gian mắc bệnh chưa lâu, và không có nhiều bệnh lý nền nặng nề, tình trạng suy tim không quá nặng. Đồng thời các BN trước ghép thận đã được lựa chọn và chuẩn bị rất cẩn thận trước ghép với nhằm tối ưu hoá giảm thiểu nguy cơ biến cố tim mạch chu phẫu.

4.3.2. Thay đổi hình thái và chức năng thất trái trên siêu âm tim sau ghép thận

Sau ghép thận, các chỉ số hình thái tim IVSd, LVDd, LVDs, LVPWd, LVMI trở về mức bình thường có ý nghĩa so với trước ghép ($p < 0,001$) (bảng 3.37, biểu đồ 3.6, 3.7 và 3.8).

Tình trạng phì đại thất trái là một yếu tố nguy cơ độc lập cho tử vong do nguyên nhân tim mạch. Điều này giải thích một phần lý do tỉ lệ tử vong do tim mạch trên BN sau ghép thận (với thận ghép có chức năng ổn định) giảm hơn so với các BN bệnh thận giai đoạn cuối đang lọc máu.^{11,17} Do đó, thoái triển tình trạng phì đại thất trái sau ghép thận là một yếu tố góp phần bảo vệ cho các BN sau ghép thận.

- Thay đổi đường kính thất trái sau ghép thận

BN sau ghép thận, tình trạng quá tải thể tích giảm, cải thiện về tình trạng thiếu máu cùng với thông động – tĩnh mạch của chạy thận trước đó mất chức năng từ đó có các ảnh hưởng tích cực lên kích thước thất trái, làm giảm đường kính tâm thu thất trái.³⁷

Các kết quả nghiên cứu của Naklinin B.⁵ (2012), cho thấy thấy chỉ số đường kính tâm trương thất trái thay đổi từ 48 ± 5 mm còn 45 ± 6 mm ($p = 0,01$), và đường kính tâm thu thất trái thay đổi từ 33 ± 4 mm còn 29 ± 4 mm ($p < 0,001$).

Tình trạng dẫn thất trái trước ghép thận trở về chỉ số trong giới hạn bình thường là do quá trình quá tải thể tích tuần hoàn được cải thiện, do tình trạng quá tải dịch đã được cải thiện nhờ thận ghép có chức năng. Tương tự các tiến trình thay đổi đường kính thất trái thì tâm trương và tâm thu theo hướng cải thiện hơn được thể hiện qua các kết quả sau (bảng 3.37 và 3.40).

Bảng 4.4. So sánh thay đổi đường kính cuối tâm trương thất trái

LVDd (mm)	Naklinin B.⁵ (n=40)	Iqbal M.M.²⁵ (n=22)	Nguyễn Hữu Thịnh⁸⁸ (n=57)	Châu Minh Trị⁹⁰ (n=168)	Chúng tôi (n=140) (bảng 3.37)
Trước ghép	48 ± 5	54 ± 6	53,8 ± 4,7	49,3 ± 5,8	50,84 ± 6,33
Sau ghép	45 ± 6	47 ± 6	47,0 ± 4,9	46,5 ± 5,0	46,41 ± 4,70
P	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Trong kết quả của tác giả Iqbal M.M.²⁵ (2006), đường kính tâm trương giảm từ 54±6 mm còn 47±6 mm sau ghép thận (p<0,001).

Theo kết quả nghiên cứu của tác giả McGregor E.²⁹ (2000), sự giảm có ý nghĩa thấy được của đường kính tâm thu thất trái sau ghép thận là 33 mm trong khi trước ghép thận là 37 mm (p= 0,03).

Kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Hữu Thịnh⁸⁸ (2013) cho kết quả giảm tương tự với các tác giả trong vấn đề giảm đường kính thất trái có ý nghĩa sau ghép thận (p<0,001).

- Thay đổi độ dày vách liên thất và thành sau thất trái trước và sau ghép thận

Các rối loạn do bệnh thận mạn giai đoạn cuối thông qua các tình trạng quá tải thể tích, quá tải áp lực, thiếu máu, các ảnh hưởng thứ phát của tình trạng tăng ure huyết (cường cận giáp, hoạt hoá hệ giao cảm, hệ renin –angiotensin...) làm tăng độ dày của các thành tim.

Sau ghép thận các thay đổi này được đảo ngược và cải thiện dần nhờ vào chức năng thận ghép do đó các thành tim có khuynh hướng tái cấu trúc ngược điều này thể hiện qua các kết quả sau.⁴⁴

Bảng 4.5. So sánh thay đổi độ dày thì tâm trương của vách liên thất và thành sau thất trái trước và sau ghép thận với các tác giả

	Sahagún-Sánchez G. ¹³¹ (n=13)		Naklinin B. ⁵ (n=40)		Nguyễn Hữu Thịnh ⁸⁸ (n=57)		Châu Minh Trí ⁹⁰ (n=168)		Chúng tôi (n=140) (Bảng 3.37)	
	Trước ghép	Sau ghép	Trước ghép	Sau ghép	Trước ghép	Sau ghép	Trước ghép	Sau ghép	Trước ghép	Sau ghép
IVSd	12	10,1	12,5	11,5	13,5	11,1	13,3	10,3	13,23	10,01
LVPWd	10,4	9,4	-		13,1	10,8	12,8	10,7	12,68	10,01
P	<0,007		< 0,001		< 0,001		< 0,001		<0,001	

Từ nghiên cứu của Naklinin B⁵ (2012) cho thấy chỉ số độ dày vách liên thất trước ghép là $12,5 \pm 2,2$ mm giảm còn $11,5 \pm 1,3$ mm ($p = 0,001$).

Kết quả của tác giả Nguyễn Hữu Thịnh⁸⁸ cho thấy độ dày vách liên thất và thành sau thất trái trước ghép lần lượt là 12 và 10,4 mm; sau ghép thận kết quả đạt được là 11,1 và 10,8 mm.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với các tác giả trên về giảm độ dày vách liên thất và thành sau thất trái sau ghép thận có ý nghĩa (bảng 3.37) ($p < 0,01$).

- Phì đại thất trái trước và sau ghép

Với các cơ chế tác động theo trực thận – tim, BN bệnh thận mạn giai đoạn cuối thường có biểu hiện phì đại thất trái trên siêu âm tim. Có 60-75% các BN bệnh thận mạn có phì đại thất trái khi bắt đầu được điều trị thay thế thận (lọc máu), và phì đại thất trái là yếu tố nguy cơ cho tử vong do tim mạch trên dân số chung và là yếu tố nguy cơ độc lập trên các đối tượng bệnh thận mạn.¹³⁴

Do đó việc khảo sát tình trạng phì đại thất trái là quan trọng trong tiên lượng cho các BN bệnh thận mạn, đặc biệt trên các đối tượng đang được lọc thận (chạy thận nhân tạo hoặc lọc qua màng bụng).

Trong kết quả nghiên cứu của tác giả Montanaro D.²⁴ (2005), có 78% BN PĐTT trước ghép và giảm có ý nghĩa còn 44% sau ghép thận ($p < 0,03$). PĐTT là yếu tố nguy cơ độc lập của đột tử, bệnh động mạch vành, rối loạn nhịp tim, suy tim và tử do vong tim mạch trên dân số chung và nhất là các đối tượng đang lọc máu. Với chức năng thận ghép mới, các thay đổi về tình trạng urê máu theo hướng tốt hơn, giảm huyết áp và giảm quá tải thể tích và do đó làm giảm PĐTT gián tiếp làm giảm tử vong do tim mạch và các biến cố tim mạch.

Trong các yếu tố gây nên tình trạng PĐTT cho BN bệnh thận thì THA là yếu tố quan trọng và vẫn còn tồn tại. Sau ghép thận, tình trạng huyết áp còn cao do điều trị với liều cao corticoid, điều trị với CNI, các ảnh hưởng của thận cũ còn trong cơ thể, tình trạng thải ghép mạn, hẹp động mạch thận ghép là nguyên nhân cần lưu ý. Tình trạng huyết áp cao này ảnh hưởng lên các thành thất trái và chỉ số khối lượng cơ thất trái vẫn còn cao hơn bình thường. Tình trạng PĐTT có giảm do ghép thận làm giảm tiền tải, tuy nhiên tình trạng hậu tải cao nên khối lượng cơ thất trái còn cao.⁴⁴

Bảng 4.6. So sánh sự thay đổi chỉ số khối lượng cơ thất trái (LVMI) với các tác giả khác

LVMI (g/m²)	Montanoro D.²⁴ (n=23)	Dzemidzic J.²⁷ (n=30)	Nguyễn Hữu Thịnh⁸⁸ (n=57)	Châu Minh Trị⁹⁰ (n=168)	Chúng tôi (n=140) (bảng 3.37)
Trước ghép	161,4±48,2	179,87	193,5±51,8	172,5 ± 57,3	177,68 ± 63,49
Sau ghép	122,1±27,7	129,44	137,4±27,6	110,6 ± 31,5	101,17± 26,86
p	< 0,007	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Trong nghiên cứu của chúng tôi kết quả chỉ số khối lượng cơ thất trái (g/m^2) trước ghép là $177,68 \pm 63,49$ sau ghép chỉ số này giảm có ý nghĩa sau ghép là $101,17 \pm 26,86$ (bảng 3.37 biểu đồ 3.8), cho thấy việc có lại được vai trò sinh lý trong điều hòa trực thận – tim với chức năng thận ghép ổn định góp phần giảm khối lượng cơ thất trái.

Theo nghiên cứu của Montanoro D.²⁴ và cs (2005), nghiên cứu trên 23 BN ghép thận cho thấy khối lượng cơ thất trái (g) trước ghép $246,2 \pm 83,6$ và sau ghép $202,7 \pm 57,8\text{g}$ ($p < 0,01$) và chỉ số khối lượng cơ thất trái (g/m^2) giảm có ý nghĩa từ $161,4 \pm 48,2$ còn $122,1 \pm 27,7$ ($p < 0,007$).

Sau ghép thận quá trình tăng urê máu được điều chỉnh theo hướng bình thường hóa từ đó thoái triển PĐTT, giảm sự dẫn lớn các buồng tim. Đồng thời gián tiếp qua cải thiện các tình trạng như: thiếu máu, cường cận giáp, quá tải thể tích.

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi giới nữ có tình trạng chậm thoái triển phì đại thất trái hơn nam 0,31 lần với $p = 0,004$ (bảng 3.41). Tình trạng chỉ số khối cơ thể trước ghép trong khoảng bình thường 18,5 - 22,9 và việc điều trị từ 3 loại thuốc huyết áp trở lên tương quan thuận với khả năng thoái triển phì đại thất trái sau ghép có ý nghĩa (bảng 3.41). Cho thấy việc ổn định tình trạng cân nặng quan trọng trong việc chuẩn bị cho BN trước ghép thận. Các bảng 3.22 và 3.23 cho thấy các BN điều trị từ 3 loại thuốc huyết áp có huyết áp khó kiểm soát hơn có ý nghĩa, sau ghép thận các đối tượng này có huyết áp về tương đương với nhóm điều trị dưới 3 loại thuốc huyết áp, và tình trạng thoái triển phì đại nhanh hơn. Điều này cho thấy vai trò của thận ghép có chức năng đã giúp cải thiện không những về điều trị huyết áp mà còn giảm phì đại thất trái đặc biệt trên các đối tượng khó kiểm soát huyết áp trong giai đoạn chờ ghép.

Sau ghép thận chức năng thận trở về bình thường giảm tình trạng quá tải thể tích, huyết áp giảm, giảm cả hậu tải và tiền tải từ đó cải thiện các thông số

hình thái và chức năng tim. Một số BN sau ghép chỉ số khối lượng cơ thất trái còn cao do vấn đề THA sau ghép chưa không chế tốt, ngoài ra cyclosporine cũng góp phần làm THA và PĐTT.

- Thay đổi áp lực động mạch phổi tâm thu sau ghép thận:

Bảng 4.7. So sánh sự thay đổi áp lực động mạch phổi với các tác giả khác

PAPs (mmHg)	Bozbas S.S.³⁵ (n=42)	Chúng tôi (n = 140)
Trước ghép	45,9 ± 8,8	41,25 ± 11,99
Sau ghép	41,8 ± 7,4	26,27 ± 6,11
p	< 0,001	< 0,001

Kết quả áp lực động mạch phổi tâm thu sau ghép giảm hơn so với giai đoạn trước ghép thận có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (bảng 3.42).

Tương tự kết quả của tác giả Bozbas³⁵ (2011) trên 42 BN được ghép thận, áp lực động mạch phổi tâm thu giảm từ trước ghép là $45,9 \pm 8,8$ mmHg, giảm còn $41,8 \pm 7,4$ sau ghép với $p < 0,001$.

Có hai cơ chế gây tăng áp lực động mạch phổi: tăng sức cản mạch máu và tăng lưu lượng máu đến phổi. Trên các BN bệnh thận mạn, tình trạng quá tải thể tích và thiếu máu đã góp phần gây tăng lưu lượng máu đến phổi, đồng thời trên các BN có cầu nối động tĩnh mạch chạy thận nhân tạo càng làm tăng cao hơn dòng máu đến phổi đã gây tăng áp lực động mạch phổi. Sau ghép các rối loạn này đã được điều chỉnh nhờ vào thận ghép có chức năng, đồng thời tình trạng thiếu máu cải thiện và việc đóng lại cầu nối động – tĩnh mạch.⁴

- Thay đổi chức năng tim trước và sau ghép thận:

Nghiên cứu của tác giả Rigato C. (2000), cho thấy tỉ lệ EF giảm trước ghép cao hơn là 15% (trên 143 BN ghép thận). Do các đối tượng trong nghiên

cứu này có độ tuổi cao hơn, tỉ lệ bệnh nền: THA, đái tháo đường type 2 cao hơn và thời gian bệnh thận mạn dài hơn.¹³⁵

Sau ghép thận suy tim vẫn là nguy cơ tim mạch chính liên quan đến nhập viện trên BN sau ghép thận.¹³⁶

Trong kết quả của chúng tôi, phân suất tổng máu thất trái EF cải thiện từ 63,02% trước ghép tăng lên 5,63% sau ghép thành 68,65% và thay đổi này so với thời điểm trước ghép có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) (bảng 3.42).

Bảng 4.8. So sánh phân suất tổng máu với các tác giả

EF (%)	Namazi M.H.²⁶ (n = 47)	Naklinin B.⁵ (n = 40)	Nguyễn Hữu Thịnh⁸⁸ (n = 57)	Châu Minh Trị⁹⁰ (n = 168)	Chúng tôi (n = 140)
Trước ghép	51,6	59 ± 5	61,4 ± 7,1	63,7 ± 6,5	63,02 ± 7,43
Sau ghép	53,7	67 ± 6	70,8 ± 5,6	69,7 ± 6,4	68,65 ± 5,00
p	0,001	< 0,001	< 0,05	< 0,001	<0,001

Nghiên cứu Namazi M.H. (2010), trên 47 BN ghép thận cho thấy cải thiện có ý nghĩa phân suất tổng máu thất trái EF trước ghép 51,6%, sau ghép 53,7% ($p = 0,001$).²⁶

Theo kết quả nghiên cứu của Naklinin B.⁵ (2012), trên 40 BN ghép thận cho thấy tăng có ý nghĩa phân suất tổng máu thất trái EF trước ghép (59 ± 5) %, sau ghép (67 ± 6) % ($p < 0,001$) sau ghép thận một năm.

Của tác giả Nguyễn Hữu Thịnh⁸⁸ (2013) cho thấy EF trước ghép là 61,4 ± 7,1% tăng lên 70,8 ± 5,6 và có ý nghĩa với $p < 0,05$.

Sau ghép thận, EF cải thiện theo thời gian, từ kết quả của Kute VB năm 2014 cho thấy ghép thận trên BN có EF nền là 35% thì kết quả tương đương với EF bình thường về mảnh ghép và sống còn, nguyên nhân là do tình trạng

EF được cải thiện sau ghép thận.¹³⁷ Sự hồi phục độ lọc cầu thận và cải thiện tình trạng ure huyết cao đóng vai trò quan trọng trong việc phục hồi và cải thiện về hình thái và chức năng cơ tim trên các BN có bệnh cơ tim do hội chứng thận – tim mạn. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của tác giả Xu B¹³⁸ trên các BN lọc máu được theo dõi trước và sau ghép thận (với thời gian là 338 ngày), về sức căng của thất trái và thất phải cho thấy rối loạn sức căng của 2 thất vẫn còn dù EF hồi phục, kết quả cho thấy rối loạn dưới lâm sàng về cơ học cơ tim cần thời gian đánh giá theo dõi dài hơn trên các BN sau ghép.

Một phân tích khác và tỉ lệ suy tim mới mắc sau ghép thận của tác giả Lenihan¹³⁹ báo cáo năm 2018 cho thấy sự giảm rõ rệt về sự tiến triển của suy tim mới mắc trên các BN sau ghép thận giữa năm 1998 và 2010.

Nghiên cứu của Fujikura K¹⁴⁰ báo cáo năm 2018 cho thấy sự giảm sức căng dọc chu ghép liên quan đến biến cố tim mạch và tử vong sau ghép. Sức căng dọc liên quan nhiều đến tỉ lệ sống còn không biến cố sau khi hiệu chỉnh cho tuổi, giới, chủng tộc, THA, đái tháo đường, tiền sử suy tim hoặc bệnh mạch vành và E/e’.

Tình trạng suy tim được cải thiện sau ghép thận thể hiện qua chức năng co bóp thất trái, sự hồi phục này liên quan đến hồi phục chức năng thận, cải thiện huyết áp và giảm quá tải dịch đồng thời cải thiện tình trạng ure huyết cao. Tuy nhiên vẫn cần thêm các đánh giá chuyên sâu về các rối loạn chức năng tim dưới lâm sàng nhằm tối ưu các điều trị cho BN sau ghép thận.⁴

Theo nghiên cứu của Wali R.K.¹⁴¹ (2005), trên 103 BN ghép thận có suy tim theo dõi sau 6 tháng và 12 tháng chức năng thất trái tăng có ý nghĩa sau ghép thận với EF trước ghép: $31,6 \pm 6,7\%$ và sau ghép thận $52,2 \pm 12,0\%$ ($p < 0,002$).

Nghiên cứu cho thấy ghép thận có thể thực hiện ở BN suy tim có EF giảm mà không có thiếu máu cơ tim. Ghép thận làm tăng EF 86% BN và cải

thiện tình trạng chức năng suy tim NYHA hơn 2/3 BN. Ngay cả đa số BN có $EF \leq 20\%$ trước ghép có thể bình thường sau ghép $EF > 50\%$).¹⁴¹

Chức năng tim cải thiện phản ánh quá trình tự điều chỉnh thông qua trực thận – tim trên các BN có chức năng thận ghép hiệu quả, từ đó cho thấy chức năng EF giảm không phải là một chống chỉ định tuyệt đối trên các đối tượng BN chờ ghép thận khi đã loại trừ được các nguyên nhân từ bệnh tim nền. Tuy nhiên, cần thêm sự đánh giá về sức căng dọc cơ tim để đánh giá rõ hơn tình trạng rối loạn chức năng tim trước và sau ghép thận.

4.3.3. Ảnh hưởng của thay đổi hình thái và cấu trúc chức năng thất trái lên tỉ lệ tử vong và mất chức năng thận ghép

Theo thời gian sau ghép thận, nhiều trường hợp bệnh nhân đã tử vong, và có trường hợp mất chức năng thận ghép. Sự sống sót của chức năng thận ghép và bệnh nhân đã được cải thiện theo thời gian. Đối với thận từ những người hiến chết, tỉ lệ sống sót sau 10 năm của mảnh ghép là 42,3% từ năm 1996 đến 1999 và tăng lên 53,6% từ năm 2008 đến 2011. Tỉ lệ sống sót sau 10 năm của bệnh nhân tăng từ 60,5% trong giai đoạn 1996–1999 lên 66,9% trong giai đoạn 2008–2011.⁹⁷

Các cải thiện này vẫn đạt được dù có sự gia tăng về tuổi tác, chỉ số khối cơ thể (BMI), tần suất mắc bệnh tiểu đường và thời gian lọc máu của người nhận, cũng như tỉ lệ người nhận đã được ghép thận trước đó cao hơn. Đồng thời các cải thiện cũng đã xảy ra dù có sự tăng về tuổi của người hiến thận, về tỉ lệ phân các trường hợp nhận thận từ người cho chết và bất kể mức tương hợp hay bất tương hợp về HLA trước ghép.^{137,142}

Khả năng duy trì chức năng mảnh ghép từ người cho sống cũng đã được cải thiện, dù tuổi của người hiến tăng, không bị ảnh hưởng mức độ kháng thể phản ứng hoặc sự không phù hợp của HLA, và mặc dù đã được ghép trước đó ở người nhận, và đồng thời trên những người nhận lớn tuổi và yếu ớt hơn cũng

như những người có bệnh tiểu đường và béo phì cũng được bảo toàn chức năng thận ghép lâu dài.^{7,142}

Trong kết quả của chúng tôi có 22 trường hợp (7,4%) bệnh nhân tử vong trong thời gian theo dõi sau ghép thận đến thời điểm hiện tại, và có 16 trường hợp mất chức năng thận ghép (5,4%), trong đó có 1 trường hợp tử vong sau khi mất chức năng thận ghép. Tổng các trường hợp vừa mất chức năng thận ghép và tử vong là 37 trường hợp (12,5%) (bảng 3.44).

Ở thời điểm 5 năm sau ghép, tỉ lệ tử vong là 5,1%, mất chức năng thận ghép là 2,1%, và tỉ lệ sống còn của thận ghép còn chức năng là 92% (bảng 3.45).

Tỉ lệ sống lâu dài được báo cáo ở Hoa Kỳ thấp hơn so với tỉ lệ được báo cáo ngoài Hoa Kỳ. Ví dụ, tỉ lệ sống sót sau 5 năm của mảnh ghép ở Hoa Kỳ đối với ca ghép thận ban đầu từ người cho chết và người cho sống lần lượt là 72% và 85%, so với 81% và 90% ở Úc và New Zealand, 79% và 87% ở Châu Âu và 81 và 91% ở Canada.⁸⁵

Các cải thiện quan sát được trong kết quả dài hạn là do giảm tỉ lệ thải ghép cấp tính, kỹ thuật ghép chéo được chuẩn bị trước ghép tốt hơn, đánh giá thận trọng ghép trao đổi cặp cho các ứng viên có người hiến sống không tương thích, tầm soát các tình trạng nhiễm vi-rút và điều trị dự phòng bằng thuốc kháng vi-rút hiệu quả. Một yếu tố góp phần khác là viện phát triển hệ thống quản lý y tế đối với các trường hợp như: thải ghép cấp, nhiễm virus, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, bệnh tim mạch và ung thư sau ghép tạng.⁹⁸

Trong kết quả của chúng tôi các nguyên nhân gây tử vong thì nhiễm trùng là nguyên nhân cao nhất chiếm tỉ lệ 68,1%, các nguyên nhân còn lại là ung thư, đột quỵ và các nguyên nhân khác với các tỉ lệ là: 13,6%, 4,5% và 13,6% (biểu đồ 3.9). Trong nguyên nhân nhiễm trùng thì tử vong do Covid-19 là 4 trường hợp chiếm tỉ lệ 26,7% các nguyên nhân do nhiễm trùng. Do nghiên cứu

của chúng tôi thực hiện trong thời gian đỉnh điểm của dịch Covid-19 nên tỉ lệ tử vong bị ảnh hưởng đa phần do nguyên nhân bệnh lây nhiễm.

Theo báo cáo của thống kê của Úc và New Zealand (2020), nguyên nhân chính gây tử vong với thận ghép còn chức năng trong năm đầu tiên sau khi ghép là bệnh tim mạch (31%), nhiễm trùng (31%) và ung thư (7%). Sau năm đầu tiên, nguyên nhân tử vong chính là ung thư (29%), bệnh tim mạch (23%) và nhiễm trùng (12%).³

Theo thống kê của tác giả Ahmed¹⁴³ (2018), nguyên nhân tử vong trong 1 năm đầu sau ghép thận chiếm tỉ lệ cao nhất là do tim mạch kế đến là nhiễm trùng và bệnh lý ác tính.

Các dữ liệu của Úc báo cáo tỉ lệ mất mảnh ghép hàng năm và tử vong với các mảnh ghép còn chức năng lần lượt là 2,6 và 2,2 trên 100 trường hợp ghép-năm và tỉ lệ kết hợp là 4,7 trên 100 trường hợp ghép-năm. Trong năm đầu tiên sau ghép, hầu hết các trường hợp mất mảnh ghép là do các vấn đề kỹ thuật và biến chứng mạch máu (41% trường hợp mất mảnh ghép), tiếp theo là thải ghép cấp tính (17%) và viêm cầu thận (3%). Sau 1 năm, hầu hết các mảnh ghép bị mất là do thải ghép mãn tính (63%) và viêm cầu thận (6%).³

Trong kết quả của chúng tôi, phân tích hồi qui đa biến nhằm tìm các yếu tố nền giúp tiên lượng nguy cơ tử vong và mất chức năng mảnh ghép. Cho thấy tuổi nền từ 50 tuổi trở lên trước ghép làm tăng nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân sau ghép thận lên 3 lần (bảng 3.46). Nhóm BMI từ trên 23 tăng nguy cơ 2,29 lần tử vong hoặc mất chức năng thận ghép, $p=0,029$ (bảng 3.48). Trong kết quả của chúng tôi còn ghi nhận nguyên nhân gây tử vong chiếm tỉ lệ cao nhất là nhiễm trùng: 68,1% (biểu đồ 3.9). Đồng thời tuổi từ trên 50 cũng tăng nguy cơ khởi phát đái tháo đường sau ghép lên 8 lần (bảng 3.30), cho thấy các đối tượng này có nguy cơ nhiễm trùng tiềm ẩn cao và khó điều trị nếu có triệu chứng rõ ràng.

Kết quả của chúng tôi cho thấy sau ghép với chức năng thận ghép hoạt động đã góp phần cải thiện các rối loạn do quá tải dịch, tình trạng ure huyết cao, ổn định huyết áp tốt hơn thể hiện qua các thay đổi lâm sàng về huyết áp bao gồm trị số huyết áp tâm thu và tâm trương đều giảm so với trước ghép, và việc giảm số loại thuốc điều trị hạ áp để kiểm soát huyết áp. Phân suất tổng máu thất trái tăng hơn sau ghép so với trước ghép và áp lực động mạch phổi tâm thu giảm sau ghép so với trước ghép cho thấy vai trò của trực thận – tim lên chức năng tim khi thận ghép có chức năng. Sự thoái triển phì đại thất trái cho thấy sự tái cấu trúc tim theo hướng tích cực, và sự thoái triển này có liên quan đến giới tính, BMI nền trước ghép và tình trạng kiểm soát huyết áp trước ghép. Các yếu tố nền có nguy cơ ảnh hưởng đến kết cục trên các bệnh nhân được ghép thận là tuổi khi ghép từ trên 50 và BMI khi ghép từ trên 23.

HẠN CHẾ ĐỀ TÀI

Do đây là nghiên cứu quan sát có tính chất hồi cứu nên:

- Thông tin phụ thuộc vào hồ sơ bệnh án:

Nghiên cứu không có tính cách so sánh chuyên biệt và không khảo sát đầy đủ các yếu tố chuyển hoá vì phụ thuộc vào hồ sơ lưu trữ

Nghiên cứu không khai thác được nguyên nhân bệnh thận mạn cũng như các yếu tố nguy cơ tim mạch bệnh nền trên các đối tượng nghiên cứu

Do các số liệu về lâm sàng: cân nặng, huyết áp, mạch, thuốc điều trị và xét nghiệm máu về sinh hoá hồi cứu trên hồ sơ diễn ra trong giai đoạn dịch bệnh nên có trường hợp không đầy đủ và phụ thuộc nhiều vào kết quả trên hồ sơ. Không theo dõi huyết áp tại nhà cũng như huyết áp lưu động nên chưa đánh giá đầy đủ về huyết áp thay đổi trước và sau ghép.

Không ghi nhận các yếu tố về rối loạn chuyển hóa xương và canxi – phosphor, cường phó giáp.

Thông tin về siêu âm tim thu thập dựa trên các hình ảnh in nhiệt và phần nhiều bị phai theo thời gian nên chỉ thu thập các siêu âm nào còn đầy đủ thông tin, và phụ thuộc vào bác sĩ siêu âm. Sau ghép thận, siêu âm tim không phải chỉ định thường qui, chỉ thực hiện khi có chỉ định của chuyên khoa. Không khảo sát được cộng hưởng từ tim là tiêu chuẩn vàng để định lượng cấu trúc và chức năng tim trong các nghiên cứu lâm sàng.

- Không có nhóm chứng để so sánh.

KẾT LUẬN

Qua kết quả từ nghiên cứu về thay đổi tim mạch và chuyển hoá trên BN ghép thận tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 1/2014 đến tháng 12/2017 chúng tôi có 296 BN trong đó 193 BN nam và 103 BN nữ, độ tuổi trung bình là 35 tuổi, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Các thay đổi về một số yếu tố nguy cơ chuyển hoá:

Tình trạng huyết áp BN sau ghép thận được cải thiện với:

- Huyết áp BN 5 năm sau ghép thận ($125,7 \pm 15,4 / 78,4 \pm 10,9$ mmHg) giảm so với trước ghép ($133,4 \pm 11,8 / 84,2 \pm 9,1$ mmHg) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.
- Tỷ lệ tăng huyết áp khởi phát sau ghép là 65,71% (trên 35 BN không THA trước ghép).
- Tỷ lệ tăng huyết áp hồi phục sau ghép là 19,25% (trên 239 BN có THA trước ghép) và nữ giới có khả năng hồi phục cao gấp 2,64 lần nam giới, $p < 0,005$.

Kết quả chúng tôi có 16 trường hợp đái tháo đường khởi phát sau ghép thận chiếm tỉ lệ: 5,4%. Kết quả cho thấy: tuổi trước ghép từ 50 trở lên và BMI trước ghép từ trên 23 làm tăng nguy cơ mắc đái tháo đường khởi phát sau ghép thận lần lượt là 8,36 và 3,24 lần với $p < 0,05$.

Tình trạng thay đổi chuyển hoá lipid máu sau ghép:

- Tỷ lệ tăng triglyceride, tăng LDL cholesterol sau ghép cao hơn trước ghép và có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.
- Tỷ lệ giảm HDL cholesterol sau ghép thấp hơn so với trước ghép và có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

So sánh giữa nhóm sử dụng cyclosporine và tacrolimus cho thấy sau

ghép:

- BMI nhóm sử dụng cyclosporine cao hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.
- Trị số trung bình cholesterol toàn phần ở nhóm cyclosporine cao hơn có ý nghĩa thống kê tại thời điểm 3 năm sau ghép, với $p = 0,006$.
- Trị số trung bình HDL cholesterol ở nhóm cyclosporine thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở thời điểm 5 năm sau ghép, với $p = 0,006$.
- Trị số trung bình triglyceride ở nhóm cyclosporine cao hơn có ý nghĩa thống kê ở thời điểm 3 và 5 năm sau ghép với $p < 0,05$.
- Trị số trung bình đường huyết đói ở nhóm cyclosporine cao hơn có ý nghĩa thống kê ở thời điểm 3 và 5 năm sau ghép, với $p < 0,01$.

2. Thay đổi về hình thái và chức năng thất trái trên siêu âm tim sau ghép thận:

Các thông số về hình thái và chức năng thất trái cho thấy:

- Phân suất tống máu thất trái trung bình sau ghép ($68,65 \pm 5,0\%$) cao hơn trước ghép ($60,02 \pm 7,43\%$) với $p < 0,01$.
- Tỷ lệ PĐTT sau ghép là 35,7% thấp hơn trước ghép là 87,9% với $p < 0,01$.
- Sự thoái triển phì đại thất trái sau ghép liên quan đến giới tính, BMI nền và tình trạng điều trị huyết áp trước ghép với $p < 0,05$.

Yếu tố ảnh hưởng lên tỷ lệ tử vong và mất chức năng thận ghép:

- Có 37 trường hợp bệnh nhân tử vong và mất chức năng thận ghép trong thời gian điều trị sau ghép chiếm tỷ lệ 12,5%.
- Có 22 trường hợp bệnh nhân tử vong trong thời gian theo dõi sau ghép, nguyên nhân nhiễm trùng chiếm tỷ lệ 68,1%, sau đó là nguyên nhân ung thư, đột quỵ và các nguyên nhân khác.

- Tuổi khi ghép thận từ 50 trở lên làm tăng nguy cơ tử vong 3,01 lần sau ghép thận với $p = 0,03$.
- BMI khi ghép thận từ 23 trở lên làm tăng nguy cơ tử vong hoặc mất chức năng thận ghép 2,29 lần với $p=0,029$.

KIẾN NGHỊ

1. Các bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối có huyết áp khó kiểm soát khi được điều trị từ 3 loại thuốc hạ áp trở lên, kèm với tình trạng phì đại thất trái có thể xem xét ghép thận sớm.
2. Cần có kế hoạch theo dõi định kỳ với đo huyết áp 24 giờ tại nhà trên các đối tượng bệnh nhân không tăng huyết áp trước ghép nhằm phát hiện sớm tình trạng tăng huyết áp khởi phát sau ghép.
3. Điều trị chống thải ghép thận với nhóm CNI nên xem xét sử dụng tacrolimus để hạn chế các rối loạn chuyển hoá sau ghép so với cyclosporine.
4. Các bệnh nhân khi ghép thận tuổi từ 50 trở lên nên theo dõi chặt chẽ hơn sau ghép nhằm phát hiện sớm tình trạng đái tháo đường mới khởi phát và các bệnh lý về nhiễm trùng ảnh hưởng đến nguy cơ tử vong.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Tất Đạt, Hoàng Văn Sỹ. Thay đổi huyết áp và nhịp tim ở bệnh nhân sau ghép thận tại bệnh viện Chợ Rẫy. *Tạp chí Y học Việt Nam (Vietnam Medical Journal)*. 2023. 524(1): 34-38.
2. Nguyen Tat Dat, Ho Huynh Quang Tri, Hoang Van Sy, et al. Structural and functional changes in the left ventricle in kidney transplant recipients. *Observational study Clin Ter.* 2023. 174(3): 275-280. doi:10.7417/CT.2023.2534.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Schinstock CA, Mannon RB, Budde K, et al. Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus From the Transplantation Society Working Group. *Transplantation*. May 2020. 104(5): 911-922. doi:10.1097/tp.0000000000003095.
2. Herwig-Ulf M.K, Jesse D.S, Bruce K. Preservation of long-term renal allograft survival: A challenge for the years to come. *Am J Transplant*. 2005. 5: 632–633.
3. ANZDATA Registry. 43rd Report, *Chapter 7: Kidney Transplantation*. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, Adelaide, Australia. 2020. Available at: <http://www.anzdata.org.au>. 2020.
4. Rangaswami J, Mathew RO, Parasuraman R, et al. Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019. 34(5): 760-773.
5. Naklinin B., Islevleri K., Etkisi Y, et al. Effects of renal transplantation on cardiac function and morphology in the late postransplant period. *Turk Nep Dial Transpl*. 2012. 21(1): 28-33.
6. Cader R.A, Paul S, Mohd R, Izyani Zakaria N, et al. The Predictors of Left Ventricular Hypertrophy in Kidney Transplant Recipients. *Nephro-Urol Mon*. 2018. 10(2): e61641. <https://doi.org/10.5812/numonthly.61641>.
7. Ciftci HS, Ayna TK, Caliskan YK, et al. Lipid parameters, doses and blood levels of calcineurin inhibitors in renal transplant patients. *Indian J Clin Biochem*. Apr 2013. 28(2): 164-8. doi:10.1007/s12291-012-0251-6.

8. Kidney D.H. Transplantation: A history. In: 6, ed. *Kidney Transplantation Principles and Practice*. Saunders Elsevier. 2008:1-8.
9. Robert M. Sade. Transplantation at 100 years: Alexis Carrel, Pioneer Surgeon. *Ann Thorac Surg*. 2005. 80: 2415-2148.
10. Streeter E.H., D.M. Little, D.W. Cranston, et al. The urological complications of renal transplantations: a series of 1535 patients. *BJU International*. 2002. 90: 627-634.
11. Truby L.K, Mentz R.J, Agarwal R, et al. Cardiovascular risk stratification in the noncardiac solid organ transplant candidate. *Curr Opin Organ Transplant*. Feb 1 2022. 27(1): 22-28. doi:10.1097/mot.0000000000000942.
12. Ferreira SR, Moisés VA, Tavares A, et al. Cardiovascular effects of successful renal transplantation: a 1-year sequential study of left ventricular morphology and function, and 24-hour blood pressure profile1. *Transplantation*. 2002. 74(11): 1580-1587.
13. Loncar D, Hodzic S. Cardiovascular Diseases in Patients with Renal Transplantation. *Organ Donation and Transplantation-Current Status and Future Challenges*. IntechOpen. 2018.
14. Lentine KL, Schnitzler MA, Abbott KC, et al. De novo congestive heart failure after kidney transplantation: a common condition with poor prognostic implications. *American journal of kidney diseases*. 2005. 46(4): 720-733.
15. Kim EJ, Koo BN, Kim SY, Huh KH, Kang S, Choi YS. The Impact of Perioperative Factors on Changes in Diastolic Function after Kidney Transplantation: A Retrospective Analysis. *Yonsei Med J*. 2019. 60(3): 291-297. doi:10.3349/ymj.2019.60.3.291.

16. Hernández D, Lacalzada J, Rufino M, et al. Prediction of left ventricular mass changes after renal transplantation by polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene. *Kidney international*. 1997. 51(4): 1205-1211.
17. Birdwell KA, Park M. Post-Transplant Cardiovascular Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2021. 16(12): 1878. doi:10.2215/CJN.00520121.
18. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, et al. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1996. 7(1): 158. doi:10.1681/ASN.V71158.
19. Vanrenterghem YFC, Claes K, Montagnino G, et al. Risk Factors for Cardiovascular Events After Successful Renal Transplantation. *Transplantation*. 2008. 85(2).
20. Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, et al. Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study. *Am J Transplant*. Feb 2010. 10(2): 338-53. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02949.x.
21. Arjona Barrionuevo JD, Gonzáles Vargas-Machuca MF, Gómez Pulido F, et al. Transthoracic echocardiographic findings in patients with chronic kidney disease awaiting kidney transplantation. *Transplantation proceedings*. Oct 2010. 42(8): 3123-5. doi:10.1016/j.transproceed.2010.05.123.
22. Krishnasamy R, Isbel NM, Hawley CM, et al. Left Ventricular Global Longitudinal Strain (GLS) Is a Superior Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality When Compared to Ejection Fraction in Advanced Chronic Kidney Disease. *PloS one*. 2015. 10(5): e0127044. doi:10.1371/journal.pone.0127044.

23. Hawwa N, Shrestha K, Hammadah M, et al. Reverse Remodeling and Prognosis Following Kidney Transplantation in Contemporary Patients With Cardiac Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. Oct 20 2015. 66(16): 1779-1787. doi:10.1016/j.jacc.2015.08.023.
24. Montanaro D, Gropuzzo M, Tulissi P, et al. Effects of successful renal transplantation on left ventricular mass. *Transplantation proceedings*. Jul-Aug 2005. 37(6): 2485-7. doi:10.1016/j.transproceed.2005.06.022.
25. Iqbal M.M, Banerjee S.K, Rahman M.H, et al. Cardiac functional and morphologic changes of renal allograft recipients in the early posttransplant period. *Transplantation proceedings*. Dec 2006. 38(10): 3527-9. doi:10.1016/j.transproceed.2006.10.044.
26. Namazi MH, Parsa SA, Hosseini B, et al. Changes of left ventricular mass index among end-stage renal disease patients after renal transplantation. *Urol J*. Jun 10 2010. 7(2): 105-9.
27. Dzemiđić J, Rasić S, Saracević A, et al. Predictors of left ventricular remodelling in kidney transplant recipients in the first posttransplant year. *Bosn J Basic Med Sci*. Apr 2010. 10 Suppl 1(Suppl 1): S51-5. doi:10.17305/bjbms.2010.2649.
28. Koçyiğit İ, Ünal A, Çelik A, et al. Effects of Renal Transplantation on Cardiac Function and Morphology in the Late Posttransplant Period. *Turkish J Nephrol*. 2012. 21(1): 28-33.
29. McGregor E, Stewart G, Rodger R.S, et al. Early echocardiographic changes and survival following renal transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2000. 15: 93-98.

30. Shimony S, Green H, Stein GY, et al. Structural and Functional Echocardiographic Changes Following Kidney Transplantation: The Role of Allograft Function. *Isr Med Assoc J*. 2019 Apr. 21(4): 246-250.
31. Soraia R.C Ferreira, Valdir A Moisés, Agostinho Tavares, et al. Cardiovascular effects of successful renal transplantation: a 1-year sequential study of left ventricular morphology and function, and 24-hour blood pressure profile. *Transplantation*. 2002. 74: 1580-1587.
32. Jasminka Dzemiđić, Senija Rasić, Adnan Saracević, et al. A predictors of left ventricular remodelling in kidney transplant recipients in the first post-transplant year. *Bosn J Basic Med Sci*. 2010. 10: 51-55.
33. Omrani H, Rai A, Daraei Z, et al. Study of Echocardiographic Changes After Kidney Transplantation in End-stage Renal Disease Patients. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*. Dec 2017. 71(6): 408-411. doi:10.5455/medarh.2017.71.408-411.
34. Đỗ Doãn Lợi, Trần Hải Yến, Không Nam Hương, và cộng sự. Biến chứng tim trong suy thận mạn giai đoạn III. *Tạp chí Tim mạch học*. 2004. số 37: 500-505.
35. Bozbas SS, Kanyilmaz S, Akcay S, et al. Renal transplant improves pulmonary hypertension in patients with end stage renal disease. *Multidiscip Respir Med*. Jun 30 2011. 6(3): 155-60. doi:10.1186/2049-6958-6-3-155.
36. Nguyen MC, Po-Yu Chiang T, Massie AB, et al. Kidney Transplantation Confers Survival Benefit for Candidates With Pulmonary Hypertension. *Transplantation Direct*. 2021. 7(8): e738. doi:10.1097/txd.0000000000001191.

37. Tantisattamo E, Molnar MZ, Ho BT, et al. Approach and Management of Hypertension After Kidney Transplantation. *Review. Frontiers in Medicine*. 2020-June-16 2020. doi:10.3389/fmed.2020.00229.
38. Wright JT, Whelton PK, Reboussin DM. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *The New England Journal of Medicine*. 2016. 374(23): 2294-2294.
39. Whelton P, Carey R, Aronow W, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and Management of High Blood Pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension Am Heart Assoc*. 2018. 71: e13-115.
40. Tantisattamo E. Post-transplant weight gain and obesity: an opportunity for renal dietary management. *Adv Obes Weight Manag Control*. 2017. 7(2): 276-9.
41. Angela C. Webster, Rebecca C. Woodroffe, Rod S. Taylor, et al. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005. 5: CD003961.
42. Molnar MZ, Lazar AS, Lindner A, et al. Sleep apnea is associated with cardiovascular risk factors among kidney transplant patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010. 5(1): 125-132.
43. Podestà MA, Cucchiari D, Ciceri P, et al. Cardiovascular calcifications in kidney transplant recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021. doi:10.1093/ndt/gfab053.
44. Severova-Andreevska G, Danilovska I, Sikole A, et al. Hypertension after Kidney Transplantation: Clinical Significance and Therapeutical Aspects.

Open Access Maced J Med Sci. 2019. 7(7): 1241-1245.
doi:10.3889/oamjms.2019.264

45. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney international.* 1998. 53(1): 217-222.
46. Opelz G, Döhler B, Study CT. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *American Journal of Transplantation.* 2005. 5(11): 2725-2731.
47. Tantisattamo E, Ho BT, Workeneh BT. Editorial: Metabolic Changes After Kidney Transplantation. Editorial. *Frontiers in Medicine.* 2021-July-08 2021. doi:10.3389/fmed.2021.709644.
48. De Vries AP, Bakker SJ, Van Son WJ, et al. Metabolic syndrome is associated with impaired long-term renal allograft function. not all component criteria contribute equally. *American Journal of Transplantation.* 2004. 4(10): 1675-1683.
49. Porrini E, Delgado P, Bigo C, et al. Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. *American journal of kidney diseases.* 2006. 48(1): 134-142.
50. Hricik DE. Metabolic Syndrome in Kidney Transplantation: Management of Risk Factors. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2011. 6(7): 1781. doi:10.2215/CJN.01200211
51. Dung Thi Pham, Hung Trong Nguyen, Anh Thi Van Tran, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Rural Areas of Vietnam: A Selected-Randomized Study. *Archives of Pharmacy Practice.* April-June 2019. 10(2): 43-50.
52. Cohen E, Korah M, Callender G, et al. Metabolic Disorders with Kidney Transplant. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN.* 2020. 15(5): 732-742. doi:10.2215/CJN.09310819.

53. Nolte Fong JV, Moore LW. Nutrition Trends in Kidney Transplant Recipients: the Importance of Dietary Monitoring and Need for Evidence-Based Recommendations. Mini Review. *Frontiers in Medicine*. 2018-October-31 2018. 5. doi:10.3389/fmed.2018.00302
54. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010. 56(14): 1113-1132.
55. Wissing KM, Pipeleers L. Obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus after renal transplantation: prevention and treatment. *Transplantation reviews*. 2014. 28(2): 37-46.
56. Jeroen Aalten, Maarten H Christiaans, Hans de Fijter, et al. The influence of obesity on short- and long-term graft and patient survival after renal transplantation. *Transpl Int*. 2006. 19: 901-907.
57. Nathaniel D Bayer, Philip T Cochetti, Mysore S Anil Kumar, et al. Association of metabolic syndrome with development of new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation*. 2010. 90: 861-866.
58. Solhjoo M, Kumar SC. New Onset Diabetes After Transplant. *StatPearls*. StatPearls Publishing. Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC. 2022.
59. Paoletti E, Citterio F, Corsini A, et al. ENTROPIA Project. Everolimus in kidney transplant recipients at high cardiovascular risk: a narrative review. *J Nephrol*. 2020 Feb. 33(1): 69-82.
60. Ponticelli C, Favi E, Ferraresso M. New-Onset Diabetes after Kidney Transplantation. *Medicina (Kaunas)*. 2021. 57(3): 250. doi:10.3390/medicina57030250.
61. Johnston O, Rose CL, Webster AC, et al. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *Journal of the*

- American Society of Nephrology: JASN*. 2008. 19(7): 1411-1418. doi:10.1681/ASN.2007111202.
62. Sneha Palepu, G.V Ramesh Prasad. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: Current status and future directions. *World J Diabetes*. 2015. 6: 445-455.
 63. Santos L, E Rodrigo, C Piñera, et al. New-onset diabetes after transplantation: drug-related risk factors. *Transplantation proceedings*. 2012. 44: 2585-2587.
 64. Agarwal A, Prasad GVR. Post-transplant dyslipidemia: Mechanisms, diagnosis and management. *World journal of transplantation*. 2016. 6(1): 125-134. doi:10.5500/wjt.v6.i1.125.
 65. Thobani A, Jacobson TA. Dyslipidemia in Patients with Kidney Disease. *Cardiol Clin*. 2021 Aug. 39(3): 353-363.
 66. Chmielnicka K, Heleniak Z, Dębska-Ślizień A. Dyslipidemia in Renal Transplant Recipients. *Transplantology*. 2022. 3(2): 188-199.
 67. Hosseini M.S, Rostami Z, Einollahi B. Dyslipidemia after kidney transplantation and correlation with cyclosporine level. *Nephrourol Mon*. 2013. 5(3): 831-834. doi:10.5812/numonthly.11890.
 68. Kluch M, Kurnatowska I, Matera K, et al. Nutrition Trends in Patients Over the Long Term After Kidney Transplantation. *Transplantation proceedings*. 2020. 10/01/2020. 52(8): 2357-2362. doi:https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.12.055.
 69. Zielińska K, Kukulski L, Wróbel M, et al. Prevalence and Risk Factors of New-Onset Diabetes After Transplantation (NODAT). *Annals of transplantation*. 2020. 25: e926556-e926556. doi:10.12659/AOT.926556.
 70. Ponticelli C, Arnaboldi L, Moroni G, et al. Treatment of dyslipidemia in kidney transplantation. *Expert Opin Drug Saf*. 2020 Mar. 19(3): 257-267.

71. Rubin Zhang, Bruce Leslie, J Philip Boudreaux, et al. Hypertension after kidney transplantation: impact, pathogenesis and therapy. *Am J Med Sci*. 2003. 325: 202-208.
72. Marika A. Artz, Johannes M.M Boots, Gerry Ligtenberg, et al. Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2003. 14: 1880-1888.
73. Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, et al. A long-term comparison of tacrolimus (TACROLIMUS) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 2002. 73: 775-782.
74. Pirsch JD, Henning AK, First MR, et al. New-Onset Diabetes After Transplantation: Results From a Double-Blind Early Corticosteroid Withdrawal Trial. *Am J Transplant*. Jul 2015. 15(7): 1982-90. doi:10.1111/ajt.13247.
75. Knight SR, Morris PJ. Steroid Avoidance or Withdrawal After Renal Transplantation Increases the Risk of Acute Rejection but Decreases Cardiovascular Risk. *A Meta-Analysis. Transplantation*. 2010. 89(1).
76. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant*. Jun 2007. 7(6): 1506-14. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.01749.x.
77. Weinrauch LA, D'Elia JA, Weir MR, et al. Does diabetes impact therapeutic immunomodulation therapy decisions for kidney transplant recipients? Data from the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplant (FAVORIT) trial. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017. 10: 233-242. doi:10.2147/IJNRD.S139901.

78. Jankowska M. Immunosuppressive therapy following kidney transplantation in elderly recipients. *Renal Disease and Transplantation Forum*. 2021. 12/31/2021. 14(2): 58-65. doi:10.5603/RDTF.2021.0008.
79. Ponticelli C, Favi E. Physical Inactivity: A Modifiable Risk Factor for Morbidity and Mortality in Kidney Transplantation. *J Pers Med*. 2021. 11(9): 927. doi:10.3390/jpm11090927.
80. Ekberg J, Baid-Agrawal S, Jespersen B, et al. A Randomized Controlled Trial on Safety of Steroid Avoidance in Immunologically Low-Risk Kidney Transplant Recipients. *Kidney international reports*. 2021. 7(2): 259-269. doi:10.1016/j.ekir.2021.11.028.
81. Neuwirt H, Rudnicki M, Schratzberger P, et al. Immunosuppression after renal transplantation. *Memo - Magazine of European Medical Oncology*. 2019/09/01 2019. 12(3): 216-221. doi:10.1007/s12254-019-0507-4.
82. Klawitter J, Nashan B, Christians U. Everolimus and sirolimus in transplantation-related but different. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2015. 07/03/2015. 14(7): 1055-1070. doi:10.1517/14740338.2015.1040388.
83. Akman B, Uyar M, Afsar B, et al. Lipid Profile During Azathioprine or Mycophenolate Mofetil Combinations With Cyclosporine and Steroids. *Transplantation proceedings*. 2007. 01/01/2007. 39(1): 135-137. doi:https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.10.210.
84. Khalili N, Rostami Z, Kalantar E, et al. Hyperglycemia after renal transplantation: frequency and risk factors. *Nephrourol Mon*. Spring 2013. 5(2): 753-7. doi:10.5812/numonthly.10773.
85. Wang JH, Skeans MA, Israni AK. Current Status of Kidney Transplant Outcomes: Dying to Survive. *Adv Chronic Kidney Dis*. Sep 2016. 23(5): 281-286. doi:10.1053/j.ackd.2016.07.001

86. Lê Thanh Liêm, Nguyễn Hữu Thịnh. Diễn tiến tim mạch trước và sau ghép thận qua 90 trường hợp tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ 1992-2006. *Hội nghị thường niên 2006, Hội Nội – Thận học TP Hồ Chí Minh 9/2006*. 2006. 8-15.
87. Phạm Văn Bùi, Nguyễn Thanh Hiệp. Các biến chứng nội khoa trong giai đoạn hậu ghép. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2010. 14(2): 20-25.
88. Nguyễn Hữu Thịnh, Hoàng Bùi Bảo, Nguyễn Thị Thu Hằng. *Nghiên cứu biến đổi hình thái và chức năng thất trái ở bệnh nhân trước và sau ghép thận tại Bệnh Viện Chợ Rẫy*. Đại học Y Dược Huế. 2013.
89. Lý Thụy Đoan Trinh. *Nghiên cứu rối loạn đường máu và lipid máu ở bệnh nhân sau ghép thận tại Bệnh viện Chợ Rẫy*. Luận án Chuyên khoa cấp II. Trường Đại Học Y Dược Huế. 2015.
90. Châu Minh Trị. *Khảo sát sự thay đổi của thất trái và huyết áp trước và sau ghép thận*. Luận văn Chuyên khoa cấp II. Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. 2018.
91. Dư Thị Ngọc Thu. *Kỹ thuật chuyển vị mạch máu trong ghép thận từ người cho sống tại Bệnh viện Chợ Rẫy*. Luận án Tiến sĩ Y học. Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. 2011.
92. Huỳnh Văn Minh, Trần Văn Huy. Khuyến cáo của phân hội tăng huyết áp - Hội tim mạch học Việt Nam (VSH/VNHA) về chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp. *Hội Tim Mạch học Việt Nam*. 2022.
93. American Diabetes Association Releases 2023. *Standards of Care in Diabetes to Guide Prevention, Diagnosis, and Treatment for People Living with Diabetes*. 2023.
94. François Mach, Colin Baigent, Alberico L Catapano, et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of

dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 1 January 2020. 41(1): 111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.

95. Lubetzky M, Tantisattamo E, Molnar MZ, et al. The failing kidney allograft: A review and recommendations for the care and management of a complex group of patients. *Am J Transplant*. 2021 Sep. 21(9): 2937-2949. doi: 10.1111/ajt.16717. Epub 2021 Jul 19. PMID: 34115439.
96. Bùi Văn Mạnh, Đỗ Tất Cường, Hoàng Trung Vinh, và cộng sự. Một số nhận xét về tuyển chọn bệnh nhân ghép thận từ người sống hiến thận tại Bệnh viện 103. *Tạp chí Y dược học Quân sự*. tháng 5/2012, Đặc san kỷ niệm 20 năm ngày thực hiện thành công ca ghép tạng đầu tiên tại Việt Nam 4/6/1992- 4/6/2012 2012. số 281: 7-12. Cục Quân Y- Bộ Quốc phòng.
97. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant*. Jan 2015. 15 Suppl 2: 1-34. doi:10.1111/ajt.13195.
98. Hariharan S, Israni AK, Danovitch G. Long-Term Survival after Kidney Transplantation. *The New England journal of medicine*. Aug 19 2021. 385(8): 729-743. doi:10.1056/NEJMr2014530.
99. Kutner NG, Zhang R, Bowles T, et al. Pretransplant physical functioning and kidney patients' risk for posttransplantation hospitalization/death: evidence from a national cohort. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. Jul 2006. 1(4): 837-43. doi:10.2215/cjn.01341005.

100. Pinter J, Hanson CS, Chapman JR, et al. Perspectives of Older Kidney Transplant Recipients on Kidney Transplantation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. Mar 7 2017. 12(3): 443-453. doi:10.2215/cjn.05890616.
101. Trần Ngọc Sinh, Trần Thị Bích Hương, Dư Thị Ngọc Thu, và cộng sự. Quy trình theo dõi và điều trị với thuốc ức chế miễn dịch sau ghép. *Kỷ yếu công trình ghép thận Bệnh viện Chợ Rẫy 1992-2010*. Nhà xuất bản Y học chi nhánh TPHCM. 2010. 44-48.
102. Malyala R, Rapi L, Nash MM, et al. Pre-Transplant Left Ventricular Geometry and Major Adverse Cardiovascular Events After Kidney Transplantation. *Ann Transplant*. Feb 21 2019. 24: 100-107. doi:10.12659/aot.913649.
103. Gioco R., Corona D., Agodi A., et al. De Novo Cancer Incidence and Prognosis After Kidney Transplantation: A Single Center Analysis. *Transplantation Proceedings*. 2019. 51(9): 2927-2930.
104. Hoàng Việt Thắng. *Lọc máu chu kỳ bằng thận nhân tạo trong điều trị suy thận mạn*. Nhà xuất bản Thuận Hóa – Huế. 2010.
105. Phạm Quốc Cường, Trịnh Hùng. Kết quả ghép thận tại Bệnh viện 198. *Tạp chí Y dược học Quân sự*. tháng 5/2012, Đặc san kỷ niệm 20 năm ngày thực hiện thành công ca ghép tạng đầu tiên tại Việt Nam 4/6/1992-4/6/2012 2012. số 281: 50-52. Cục Quân Y- Bộ Quốc phòng.
106. Cashion AK, Hathaway DK, Milstead EJ, et al. Changes in patterns of 24-hr heart rate variability after kidney and kidney-pancreas transplant. *Transplantation*. 1999 Dec 27. 68(12): 1846-50.
107. Nguyễn Thị Minh Huy. *Nghiên cứu hình thái và chức năng thất trái bằng siêu âm Doppler tim ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối lọc màng bụng liên tục*. Đại học Y dược Huế. 2011.

108. Hoàng Việt Thắng. *Nghiên cứu tăng huyết áp và rối loạn nhịp tim ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối*. Đại học Y khoa Huế. 2007.
109. Rocha SG, Chitalia N, Gregson H, et al. Echocardiographic aBNormalities in patients on kidney transplant waiting list. *J Nephrol*. Nov-Dec 2012. 25(6): 1119-25. doi:10.5301/jn.5000103.
110. Aziz F, Clark D, Garg N, et al. Hypertension guidelines: How do they apply to kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)*. Oct 2018. 32(4): 225-233. doi:10.1016/j.trre.2018.06.002.
111. Carpenter MA, John A, Weir MR, et al. BP, cardiovascular disease, and death in the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. Jul 2014. 25(7): 1554-62. doi:10.1681/asn.2013040435.
112. Haller MC, Royuela A, Nagler EV, et al. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. Aug 22 2016. 2016(8): Cd005632. doi:10.1002/14651858.CD005632.pub3.
113. Nöhre M, Schieffer E, Hanke A, et al. Obesity After Kidney Transplantation-Results of a KTx360° Substudy. *Front Psychiatry*. 2020 May 8. 11: 399.
114. Bùi Văn Mạnh, Nguyễn Hữu Nhật. Kết quả một số biến chứng thường gặp qua 102 trường hợp ghép thận tại Bệnh viện 103. *Tạp chí thông tin Y Dược*. 2012. (5): 18.
115. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. Feb 2003. 3(2): 178-85. doi:10.1034/j.1600-6143.2003.00010.x.
116. Palepu S, Prasad GV. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: Current status and future directions. *World J Diabetes*. Apr 15 2015. 6(3): 445-55. doi:10.4239/wjd.v6.i3.445.

117. Chia CW, Egan JM, Ferrucci L. Age-Related Changes in Glucose Metabolism, Hyperglycemia, and Cardiovascular Risk. *Circ Res*. Sep 14 2018. 123(7): 886-904. doi:10.1161/circresaha.118.312806.
118. Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nat Rev Endocrinol*. Mar 2019. 15(3): 172-188. doi:10.1038/s41574-018-0137-7.
119. Fazelzadeh A, Mehdizadeh A, Ostovan MA, Raiss-Jalali GA. Incidence of cardiovascular risk factors and complications before and after kidney transplantation. *Transplantation proceedings*. Mar 2006. 38(2): 506-8. doi:10.1016/j.transproceed.2006.01.001.
120. Castelló IB. Hyperlipidemia: a risk factor for chronic allograft dysfunction. *Kidney Int Suppl*. May 2002. (80): 73-7. doi:10.1046/j.1523-1755.61.s80.13.x.
121. Nguyễn Thị Hoa, Phạm Thiện Ngọc, Hà Phan Hải An. Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ lipid huyết thanh và liều pháp ức chế miễn dịch ở bệnh nhân sau ghép thận. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2009. 64(5): 28-34.
122. Nguyễn Thị Hoa, Hà Phan Hải An, và cộng sự. Nghiên cứu sự thay đổi một số chỉ số hóa sinh huyết thanh ở bệnh nhân sau ghép thận. Nghiên cứu sự thay đổi một số chỉ số hóa sinh huyết thanh ở bệnh nhân sau ghép thận, *Tạp chí Nội Khoa*. 2010. Số 1.
123. Nguyễn Thị Hoa, Hà Phan Hải An, Phạm Thiện Ngọc. Nghiên cứu một số chỉ số lipid huyết tương ở bệnh nhân sau ghép thận tại Bệnh viện Việt Đức. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2012. 2 (Tháng 8): 36-43.
124. Baliga KV, Sharma PK, Prakash MS, et al. Lipid Profile In Transplant Patients: A Clinical Study. *Med J Armed Forces India*. Jan 2003. 59(1): 32-5. doi:10.1016/s0377-1237(03)80101-6.

125. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche HU, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. Mar 2001. 12(3): 589-597. doi:10.1681/asn.V123589.
126. Gill JS, Lan J, Dong J, et al. The survival benefit of kidney transplantation in obese patients. *Am J Transplant*. Aug 2013. 13(8): 2083-90. doi:10.1111/ajt.12331.
127. Howard BV, Robbins DC, Sievers ML, et al. LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL: The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Mar 2000. 20(3): 830-5. doi:10.1161/01.atv.20.3.830.
128. Toth PP. High-density lipoprotein and cardiovascular risk. *Circulation*. Apr 20 2004. 109(15): 1809-12. doi:10.1161/01.Cir.0000126889.97626.B8.
129. Đỗ Doãn Lợi, Đinh Thị Kim Dung, Không Nam Hương, và cộng sự. Siêu âm tim ở các bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn IV chưa lọc máu chu kỳ. Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học. *Đại hội tim mạch học toàn quốc lần thứ IX*. 2002. số 29/2002: 534-539.
130. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American journal of kidney diseases: The official journal of the National Kidney Foundation*. Mar 2017. 69(3 Suppl 1): A7-A8. doi:10.1053/j.ajkd.2016.12.004.
131. Sahagún-Sánchez G, Espinola-Zavaleta N, Lafragua-Contreras M, et al. The effect of kidney transplant on cardiac function: an echocardiographic perspective. *Echocardiography*. Aug 2001. 18(6): 457-62. doi:10.1046/j.1540-8175.2001.00457.x.

132. Sharma R, Chemla E, Tome M, et al. Echocardiography-based score to predict outcome after renal transplantation. *Heart*. Apr 2007. 93(4): 464-9. doi:10.1136/hrt.2006.096826.
133. Ikäheimo M, Linnaluoto M, Huttunen K, et al. Effects of renal transplantation on left ventricular size and function. *Br Heart J*. Feb 1982. 47(2): 155-60. doi:10.1136/hrt.47.2.155.
134. Wang AY, Wang M, Woo J, et al. Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. Aug 2004. 15(8): 2186-94. doi:10.1097/01.Asn.0000135053.98172.D6.
135. Rigatto C, Foley RN, Kent GM, et al. Long-term changes in left ventricular hypertrophy after renal transplantation. *Transplantation*. 2000. 70(4): 570-575.
136. Mathur AK, Chang YH, Steidley DE, et al. Patterns of Care and Outcomes in Cardiovascular Disease After Kidney Transplantation in the United States. *Transplant Direct*. Feb 2017. 3(2): e126. doi:10.1097/txd.0000000000000640.
137. Kute VB, Vanikar AV, Patel HV, et al. Significant benefits after renal transplantation in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease. *Ren Fail*. Jul 2014. 36(6): 854-8. doi:10.3109/0886022x.2014.899474.
138. Xu B, Harb S, Hawwa N, et al. Impact of End-Stage Renal Disease on Left and Right Ventricular Mechanics: Does Kidney Transplantation Reverse the ABNormalities?. *JACC Cardiovasc Imaging*. Sep 2017. 10(9): 1081-1083. doi:10.1016/j.jcmg.2017.05.004.

139. Lenihan CR, Liu S, Deswal A, et al. De Novo Heart Failure After Kidney Transplantation: Trends in Incidence and Outcomes. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. Aug 2018. 72(2): 223-233. doi:10.1053/j.ajkd.2018.01.041.
140. Fujikura K, Peltzer B, Tiwari N, et al. Reduced global longitudinal strain is associated with increased risk of cardiovascular events or death after kidney transplant. *Int J Cardiol*. Dec 1 2018. 272: 323-328. doi:10.1016/j.ijcard.2018.07.088
141. Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS, et al. Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. *Journal of the American College of Cardiology*. Apr 5 2005. 45(7): 1051-60. doi:10.1016/j.jacc.2004.11.061.
142. McAdams-DeMarco MA, Ying H, Olorundare I, et al. Individual Frailty Components and Mortality in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. Sep 2017. 101(9): 2126-2132. doi:10.1097/tp.0000000000001546
143. Awan AA, Niu J, Pan JS, et al. Trends in the Causes of Death among Kidney Transplant Recipients in the United States (1996-2014). *Am J Nephrol*. 2018. 48(6): 472-481. doi:10.1159/000495081

PHỤ LỤC

Phụ lục 1:

Thuốc ức chế miễn dịch sau ghép thận:

Bảo tồn chức năng thận ghép và kéo dài đời sống thận ghép chủ yếu dựa vào thuốc UCMD trở thành mục tiêu quan trọng trong ghép thận. Thuốc UCMD được dùng sớm trước mổ, ngay tại phòng mổ, và hầu hết BN phải dùng kéo dài trong suốt đời sống của thận ghép. Chọn lựa và điều chỉnh thuốc UCMD thích hợp cho từng đối tượng, cân bằng giữa lợi ích chống thải ghép và tác hại nhiễm trùng cơ hội, bệnh lý ác tính sau ghép cùng các tác dụng ngoại ý của thuốc vẫn là một thử thách đối với các nhà thực hành lâm sàng ghép thận.

Thuốc ức chế miễn dịch dẫn nhập:

UCMD dẫn nhập là UCMD liều cao, sử dụng sớm trong mổ, ngay sau ghép và trong vòng 3-14 ngày sau ghép, khi nguy cơ thải ghép là cao nhất.

- Kháng thể đơn dòng kháng thụ thể IL-2: Basiliximab 20mg (phác đồ 2 liều ngày mổ, ngày 4 sau mổ) pha 100ml normal salin 9% truyền tĩnh mạch trong 30 phút 2 giờ trước ghép.
- Solumedrol 500mg tĩnh mạch lúc mổ

Thuốc ức chế miễn dịch duy trì:

Phác đồ ức chế miễn dịch duy trì là phác đồ phối hợp 3 thuốc bao gồm (1) thuốc nhóm ức chế Calcineurin (Cyclosporine A, hoặc TACROLIMUS); (2) Thuốc nhóm ức chế chuyển hóa (Mycophenolate mofetil (MMF), hoặc Azathioprine và (3) Prednisone.

- FK 506 + Mycophenolate mofetil + Prednisone
- Cyclosporine A + Mycophenolate mofetil + Prednisone
- Cyclosporine A + Azathioprine + Prednisone
- FK 506 + Azathioprine + Prednisone

Việc cân nhắc chọn lựa thuốc dùng, phác đồ dùng tùy thuộc vào:

1. Bất tương hợp miễn dịch giữa người cho và nhận thận thận
2. Nguy cơ thải ghép cấp cao (PRA cao, ghép thận lần 2, tiền căn truyền máu trước ghép).
3. Tác dụng ngoại ý của thuốc.
4. Bệnh lý cơ bản gây bệnh thận mạn.
5. Các bệnh nội khoa khác đi kèm trước và sau ghép (nhiễm CMV, viêm gan, bệnh lý ác tính...)

Các loại thuốc ức chế miễn dịch sử dụng:

a. Thuốc ức chế calcineurin (Calcineurin inhibitor, CNI): là thuốc nền tảng của nhóm ức chế miễn dịch

- Cyclosporine A (Cyclosporine):

Liều dùng 3-6 mg/kg/ngày, chia làm 2 liều uống cách 12 giờ.

Phác đồ Cyclosporine kinh điển: nồng độ Co 200 (150- 300) ng/mL trong 3 tháng đầu tiên sau ghép, giảm dần còn 100- 200ng/mL sau đó.

Phác đồ Cyclosporine liều thấp (nghiên cứu SYMPHONY) trên những đối tượng có nguy cơ thải ghép thấp: liều Cyclosporine 1-2mg/Kg/ngày chia làm 2 liều, duy trì nồng độ Co 75 (50-100) ng/mL sau ghép

- Tacolimus (TACROLIMUS):

Liều dùng 0,15-0,3mg/Kg/ngày chia làm 2 liều uống cách 12 giờ

Phác đồ kinh điển: nồng độ Co dao động 10-13ng/mL, giảm dần còn 6-8ng/mL sau 3 tháng

Phác đồ TACROLIMUS liều thấp: Trên những đối tượng nguy cơ thải ghép thấp, dùng phác đồ TACROLIMUS liều thấp 0,1mg/Kg/ngày chia làm 2 lần uống cách 12h, sao cho Co 5 (3-7) ng/mL

b. Nhóm thuốc chống tăng sinh hoặc chống chuyển hóa (antimetabolite)

- **Mycophenolate mofetil:** 1,5- 2g/ngày, chia làm 2 liều mỗi 12 giờ (dạng enteric –coated (Myfortic*, Roche, viên 180mg và 360mg) có chỉ định dùng trên BN tiêu chảy nhiều không dung nạp Cellcept, liều dùng 720mg/lần x 2 lần/ngày

- **Azathioprine:** 2mg/ngày, 2 lần trong ngày (8:00 và 20:00)

c. Nhóm Mammalian Target of Rapamycin inhibitor (nhóm ức chế mTOR)

Sirolimus và Everolimus

Liều dùng sirolimus: 9mg/ngày trong 3 ngày, sau đó giảm còn 3mg/ngày và điều chỉnh liều sao cho Co 3-8ng/mL

Không có chỉ định dùng trong giai đoạn sớm do chậm làm lành vết thương,

Ưu tiên chọn trên BN có hội chứng tăng sinh lympho bào sau ghép, và chọn lựa dùng thay thế cho MMF hoặc Cyclosporine trong thải ghép mạn

d. Corticosteroids:

Điều trị giảm liều dần sau mổ tùy theo diễn tiến cải thiện chức năng thận

Ngày hậu phẫu 1: Methyprednisone 500mg

Ngày hậu phẫu 2: 250mg/ngày

Ngày hậu phẫu 3: 125mg/ngày

Sau đó, giảm liều dần còn 80mg và sau tuần đầu có thể chuyển sang thuốc uống nếu diễn tiến thuận lợi. Prednisone (viên 5mg) uống 40mg/ngày, giảm liều dần còn 5-10mg/ngày sau 3 tháng. Những đối tượng tương đồng về miễn dịch, viêm gan siêu vi B, C, nhiễm CMV, có nhiều tác dụng phụ của steroid có thể ngưng sớm steroid, sau vài tuần hoặc vài tháng sau ghép.

Theo dõi điều trị thuốc ức chế miễn dịch:

Với nhóm ức chế calcineurin: Cyclosporine và TACROLIMUS, cần theo dõi nồng độ thuốc ở thời điểm 12 giờ sau liều thuốc cuối cùng của ngày trước, nồng độ trũng (trough level), còn gọi là Co. Với Cyclosporine, ngoài Co, cần theo dõi thêm C2 là nồng độ thuốc 2 giờ sau uống thuốc. FK 506 chỉ cần Co.

Thời điểm đo nồng độ: (1) ngay sau ghép mỗi ngày, sau đó có thể mỗi 2 ngày hoặc lâu hơn cho đến khi đạt nồng độ trũng mục tiêu, (2) khi thay đổi thuốc UCMD hoặc dùng thuốc có thể ảnh hưởng lên nồng độ thuốc; (3) khi BN suy thận cấp, mà nghi ngờ do thải ghép cấp hoặc do ngộ độc thuốc

Cần theo dõi mọi tác dụng phụ của thuốc tác dụng lên toàn thân hoặc cho cơ quan ưu tiên

Cần nhắc điều chỉnh liều thuốc sao cho giảm thiểu tác dụng phụ và tối ưu hóa hiệu quả UCMD, giảm thiểu các bệnh gây ra do UCMD quá mức, quan trọng nhất là nhiễm trùng cơ hội, và tăng sinh lympho bào sau ghép.

Ức chế miễn dịch trong thải ghép cấp:

Thải ghép cấp tế bào:

Sau khi có chẩn đoán thải ghép cấp (TGC), dựa vào lâm sàng, cận lâm sàng, và sinh thiết thận để có xác định chẩn đoán (nếu có), loại trừ những nguyên nhân suy thận cấp khác trên BN ghép thận. BN được điều trị thải ghép cấp:

Pulse corticosteroids, liều cao 0,5g/ngày x 3 ngày, hoặc liều thấp (0,25g/ngày trong 3 ngày) hơn tùy theo tình trạng bệnh lý nội khoa đi kèm và khả năng dung nạp của BN với liều cao steroid, và mức độ nặng của thải ghép cấp. Nếu không đáp ứng với steroid, hoặc TGC tái phát, cân nhắc dùng OKT3.

Chậm hồi phục chức năng mảnh ghép có thể do nhiều nguyên nhân (bảng 2) trong đó quan trọng nhất là 3 nguyên nhân: (1) thải ghép cấp, (2) hoại tử ống thận cấp và (3) ngộ độc thuốc nhóm ức chế calcineurin inhibitor. Việc phân

biệt 3 nguyên nhân này thường khó, và đôi khi cần sự hỗ trợ của sinh thiết thận để có chẩn đoán xác định (biểu đồ 2). Việc tầm soát các đối tượng có nguy cơ cao của thải ghép cấp (bảng 4) hoặc nguy cơ DGF giúp định hướng chẩn đoán.

Các nguyên nhân gây chậm hồi phục chức năng mảnh ghép:

Trước thận	Tại thận	Sau thận
- Giảm thể tích tuần hoàn nặng, hạ huyết áp trong và sau mổ - Huyết khối động mạch thận	- Hoại tử ống thận cấp (thường gặp nhất) - Thải ghép tối cấp (hiếm) - Thải ghép cấp chồng trên nền hoại tử ống thận cấp - Ngộ độc cyclosporine A (kèm hoặc không kèm hoại tử ống thận cấp)	- Bế tắc tiết niệu/ rò tiết niệu

Các yếu tố nguy cơ của chậm hồi phục chức năng mảnh ghép:

1. BN nam
2. Người da đen
3. Thời gian chạy thận nhân tạo kéo dài trước ghép
4. Panel phản ứng kháng thể (PRA) cao
5. Số lượng HLA mismatch cao
6. Thận ghép từ người chết (ECD, ngưng tim, người cho thận trên 50 tuổi)
7. Thời gian thiếu máu lạnh (CIT) kéo dài
8. Thời gian nối mạch máu kéo dài
9. Hạ huyết áp trong và sau mổ
10. Dùng cyclosporine liều cao sau ghép

Các yếu tố nguy cơ của thải ghép cấp:

1. Số lượng kháng nguyên HLA bất tương hợp (A)
2. Người nhận thận trẻ (B)
3. Người cho thận lớn tuổi (B)
4. Người da đen (B)
5. PRA >0%
6. Có hiện diện kháng thể kháng HLA người cho (B)
7. Bất tương hợp nhóm máu ABO (B)
8. Trì hoãn chức năng thận ghép (B)
9. Thời gian thiếu máu lạnh (C)

Phụ lục 2

PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU

I. Hành chính

Số thứ tự hồ sơ nghiên cứu:..... Số hồ sơ bệnh án:.....

Ngày lấy số liệu:.....

Họ tên BN (tên viết tắt):

Năm sinh: Giới: 0. Nam 1. Nữ

Số liên lạc:.....

II. Tiền sử tăng huyết áp và đái tháo đường trước ghép thận

	Có (1)	Không (0)	Mã hóa
THA			
Đái tháo đường			

III. Tiền sử suy thận và ghép thận

Thời điểm phát hiện suy thận:

Thời điểm lọc thận:

Thời điểm được ghép thận:

IV. Diễn tiến lâm sàng

Thông số	Đơn vị	Thời điểm trước ghép	3 tháng sau XV	1 năm SG	3 năm SG	5 năm SG
Chiều cao	m					
Cân nặng	Kg					
Mạch	L/phút					
Huyết Áp	mmHg					
Tử Vong	Ngày (n/nhân)					
Suy thận phải CTNT lại	Ngày					

V. Kết quả xét nghiệm

Thông số	Đơn vị	Thời điểm trước ghép	3 tháng SG	1 năm SG	3 năm SG	5 năm SG
Hgb	g/L					
Hct	%					
Đường huyết đói	mg/dL					
HbA1c	%					
BUN	mg/dL					
Creatinine/ máu	mg/dL					
eGFR	ml/ph/m ² da					
AST	U/L					
ALT	U/L					
Cholesterol TP	mmol/L					
HDL-C	mmol/L					
LDL-C	mmol/L					
Triglyceride	mmol/L					
Natri	mmol/L					
Kali	mmol/L					
Magie	mmol/L					
Acid uric						
Đạm niệu						
Hồng cầu						
Bạch cầu						
Tacrolimus/ Cyclosporine						

VI. Kết quả hình ảnh học

1. Siêu âm tim:

Thông số	Đơn vị	Thời điểm trước ghép	1 năm SG	3 năm SG	5 năm SG
IVSd	mm				
LVDd	mm				
LVPWd	mm				
IVSs	mm				
LVDs	mm				
LVPWs	mm				
EF	%				
PAPs	mmHg				

2. Điện tâm đồ:

Thông số	Đơn vị	Thời điểm trước ghép	3 tháng SG	1 năm SG	3 năm SG	5 năm SG
Nhịp	Xoang (+/-)					
Tần số	lần/phút					
SV1 + RV5 hoặc RV6 (R cao hơn)	mV					

VII. Các thuốc điều trị bệnh lý nền đang có

Nhóm	Đơn vị	Trước ghép	3 tháng SG	1 năm SG	3 năm SG	5 năm SG
Ức chế canxi DHP	Tên thuốc					
Ức chế canxi non DHP	Tên thuốc					
Ức chế kênh Beta	Tên thuốc					
Ức chế men chuyển	Tên thuốc					
Ức chế thụ thể men chuyển	Tên thuốc					
Statin	Tên thuốc					
Fibrate	Tên thuốc					
Kháng đông	Tên thuốc					
Kháng tiểu cầu	Tên thuốc					
Nitrate	Tên thuốc					
Lợi tiểu	Tên thuốc					
Digoxin	Tên thuốc					
Ức chế kênh IF	Tên thuốc					
Metformin	Tên thuốc					
Sulfonylureas	Tên thuốc					
DDP4i	Tên thuốc					
SGLT2i	Tên thuốc					
GLP1a	Tên thuốc					
Insuline	Tên thuốc					
Khác	Tên thuốc					

VIII. Các thuốc điều trị ức chế miễn dịch đường uống đang sử dụng

Nhóm	Đơn vị	3 tháng SG	1 năm SG	3 năm SG	5 năm SG
(Corticoid)	Tên thuốc				
(MMF)	Tên thuốc				
(CNI)	Tên thuốc				
(m-TOR)	Tên thuốc				