

## **Бөөрний суулгацын амьдрах чадварт de-novo anti-DQ эсрэгбие сэргээр нөлөөлөх нь**

Саранцэцэг Ж<sup>1</sup>, Оюунбилэг Б<sup>1</sup>, Одгэрэл Д<sup>1</sup>,

Нарандулам Б<sup>1</sup>, Батбаатар Г<sup>2</sup>, Мөнхбат Б<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Улсын Нэгдүгээр Төв Эмнэлэг, HLA лаборатори ,

<sup>2</sup>Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургууль

E-mail : [jsarans\\_2010@yahoo.com](mailto:jsarans_2010@yahoo.com) 99097305

**Түлхүүр үг:** de-novo anti-DQ эсрэгбие, бөөрний суулгацын амьдрах чадвар

### **Удиртгал**

Манай улсад жил бүр ойролцоогоор 200 хүн шинээр бөөрний өвчний төгсгөлийн шат гэж оношлогддог. Бөөр шилжүүлэн суулгах үндэсний баг Alemtuzumab (Campath-1H; anti-CD52 monoclonal antibody) урьдал эмчилгээг хэрэглэдэг бөгөөд 2006-2009 онд кальцинейрин саатуулагчийн дан дархлаа дарангуйлах эмчилгээг, 2010 оноос стандарт гурвалсан эмчилгээг (calcineurin inhibitor, anti-metabolite, steroids) хэрэглэж эхэлсэн. Одоогоор бөөр шилжүүлэн суулгах эмчилгээний дараа шинээр үүссэн донор өвөрмөц болон өвөрмөц бус эсрэгбиеийн үүсэлт түүний бөөрний суулгацын амьдрах чадварт хэрхэн нөлөөлж буйг хараахан судлаагүй байна.[1, 2]

Хэдийгээр үр дүнтэй, хүчтэй дархлаа дарангуйлах эм болон бусад технологийн дэвшилтэй холбоотой бөөрний суулгацын богино хугацааны үр дүн сайжирсан боловч Lodhi болон бусад судлаачдын 2011 оны судалгаагаар жил тутам бөөрний суулгацын 2-3% ажиллагаагүй болдог байна. Үүний шалтгааны 40% нь архаг аллографтын нефропати, 40% нь суулгацын үйл ажиллагаа хадгалагдсан нас баралт, 10% нь үндсэн өвчний дахилт, 10% нь шалтгаан тодорхойгүй байна. Архаг аллографтын нефропати нь дархлааны болон дархлааны бус механизмаар үүсэх ба донор өвөрмөц болон өвөрмөц бус HLA болон non-HLA эсрэгбиеүд чухал нөлөөтэйг тогтоосон.[3] Дархлаа дарангуйлах эмийн хослол, хэрэглэх тун зэрэг нь суулгацын үр дүнд харилцан адилгүй нөлөөлдөг болохыг олон эрдэмтэд тогтоожээ.[4, 5] Дархлаа дарангуйлах эмийн хэмжээ бага байх нь эсрэгбие үүсэхэд нөлөөлж суулгацын тавиланд сэргээр нөлөөлдөг.[6, 7] De-novo HLA эсрэгбие нь клиник шинж тэмдэг илрэхээс урьтаж үүсдэг бөгөөд энэ нь суулгацын үйл ажиллагаа муудахын эрт үеийн дохио ч гэж эрдэмтэд үздэг.[8] Донор өвөрмөц эсрэгбие бүхий суулгацын 15 жилийн амьдрах чадвар 18% байхад эсрэгбие үүсээгүй суулгацынх 80%тай байна.[9]

Бид бөөр шилжүүлэн суулгуулсан Монгол реципиентүүдийн хэрэглэж буй дархлаа дарангуйлах эмийн цусан дах хэмжээ, хослол, de-novo HLA IgG эсрэгбиеийн өвөрмөц хэв шинжийг тодорхойлж бөөрний суулгацын үйл ажиллагаатай уялдуулан судлах зорилго тавилаа.

## **Материал, аргазүй**

Энэхүү судалгаанд 2006 оноос 2013 оны хооронд УНТЭ-д бөөр шилжүүлэн суулгуулсан, хяналт эмчилгээг үргэлжлүүлэн хийлгэж буй 56 реципиентийг хамруулав. Анх удаа бөөр шилжүүлэн суулгуулж буй, 18-аас дээш насны, шилжүүлэн суулгалтаас хойш дор хаяж 1 жил болж буй тохиолдлыг хамруулав. УНТЭ-ийн Эмнэлзүйн эмгэг судлалын нэгдсэн лабораторийн эд нийцлийн лабораторийг түшиглэн ЭМШУИС-ийн Анагаах Ухааны Ёс зүйн хяналтын салбар хорооны зөвшөөрлийн дагуу /2013.05.24 N:13-16/1A/ судалгааг явуулсан. Дархлаа дарангуйлах эмчилгээ, бөөр шилжүүлэн суулгалт, бөөрний суулгацын үйл ажиллагааны тухай асуумжаар, бөөр шилжүүлэн суулгах эмчилгээний өмнөх HLA эсрэгбие болон HLA эсрэгтөрөгчийн тохироог тодорхойлсон шинжилгээг баримтын судалгааны аргаар судлав. Цусан дахь такролимус болон циклоспорины уухын өмнөх хэмжээ болон ийлдсийн HLA эсрэгбиеийг венийн судаснаас цус авч тодорхойлов. Дархлаа дарангуйлах эмийн хэмжээг ФХЭБУ-ын аргаар /EMIT, ViVa-E drug analyzer, Siemens, Germany/, ийлдсийн HLA эсрэгбиеийг урсгал эс тоолох /Single antigen bead, Lifecodes USA, Luminex 200/ технологийг ашиглан тодорхойлж хагалгааны өмнөх үзүүлэлтүүдтэй харьцуулан судлав. Судалгааны статистик боловсруулалтыг SPSS-17, McNemar тестээр тооцоолов.

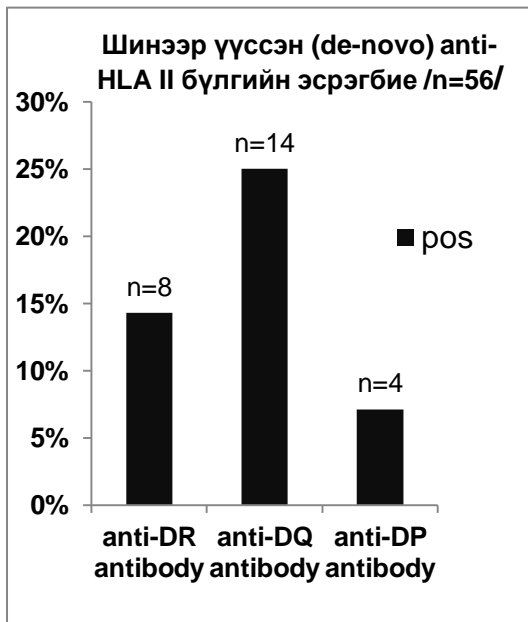
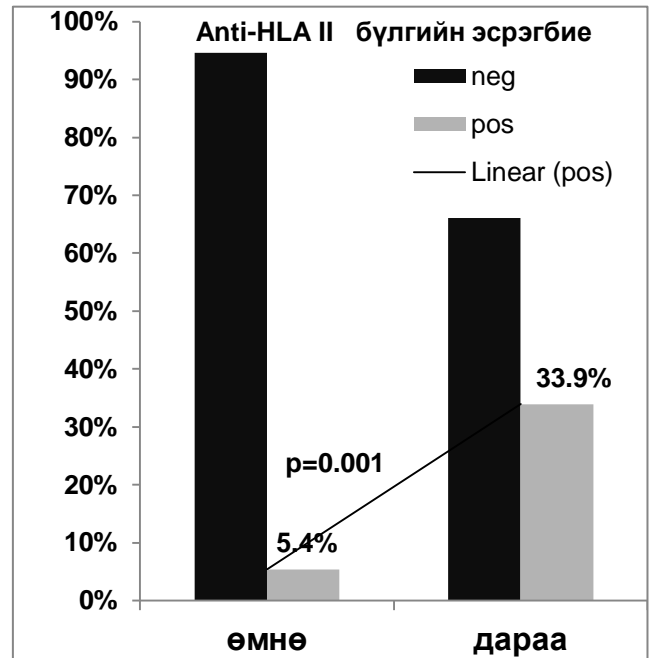
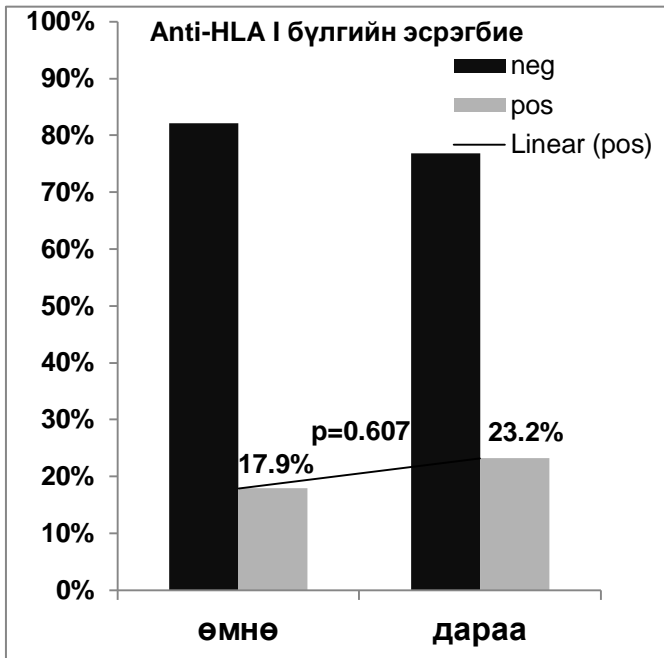
## **Үр дүн**

Судалгаанд хамрагдагсдын 13 (23.2%) нь стандарт гурвалсан дархлаа дарангуйлах эм хэрэглэж байсан боловч асуумжаар мэс засал эмчилгээний дараах 1 жилийн хугацаанд 40 (71.5%) нь циклоспорины дан дархлаа дарангуйлах эм хэрэглэж байсан байна. Anti-HLA I бүлгийн эсрэг бие мэс заслын өмнө 17,9%(n=10) эерэг байсан бол бөөр шилжүүлэн суулгасны дараа 23,2%(n=13) эерэг (P=0.607), харин anti-HLA II бүлгийн эсрэг бие мэс заслын өмнө 5.4%(n=3) эерэг байсан бол бөөр шилжүүлэн суулгасны дараа 33,9%(n=19) эерэг (P=0.001) тодорхойлогдов.

**Хүснэгт 1.**

<b>Реципиентийн ерөнхий мэдээлэл</b>	<b>n (%)</b>
Мэс засал эмчилгээ хийлгэх үеийн өвчтний нас /жил/	33.9±9.1
Хүйс, эрэгтэй	45 (80.4%)
Бөөр шилжүүлэн суулгасан он сар	2006 оны 8 сараас 2013 оны 7 сар
Бөөр шилжүүлэн суулгаснаас хойш хугацаа /жил/	1-8
Онош	
Гломерулонефрит	54 (96.4%)
Чихрийн шижин	1 (1.8%)
Бөөр уйланхайтах өвчин	1 (1.8%)
<b>HLA-A-B-DR антигены тохироо</b>	<b>n (%)</b>
0-1 антиген тохироогүй	8 (14.3%)
2-3 антиген тохироогүй	39 (69.6%)
4-6 антиген тохироогүй	9 (16.1%)
Мэс засал эмчилгээний өмнө цус хийлгэж байсан	45 (80.4%)
Ондооших урвалын тохиолдол /асуумжаар/	12 (21.4%)
<b>Дархлаа дарангуйлах эмийн мэдээлэл</b>	<b>n (%)</b>
Campath-1H хэрэглэсэн	56 (100%)
Такролимус/FK/ хэрэглэдэг /2-10мг/хоног/	35 (62.5%)
<b>Цусан дахь FK - ын хэмжээ /Co/</b>	<b>3-12.8 ng/ml</b>
Циклоспорин /CyA/ хэрэглэдэг /125-250 мг/хоног/	9 (21.4%)
<b>Цусан дахь CyA-ын хэмжээ /Co/</b>	<b>65-324 ng/ml</b>
Mecophenolate Mofetil /MMF/ хэрэглэдэг /1000-1500 мг/хоног/	23 (41.1%)
Steroid хэрэглэдэг /5-15мг/хоног/	18 (32.1%)
<b>Дархлаа дарангуйлах эмийн хослол</b>	<b>n (%)</b>
FK+MMF+steroid	11 (19.6%)
CyA+MMF+steroid	2 (3.6%)
FK+MMF	10 (17.8%)
CyA+MMF	0
FK+steroid	2 (3.6%)
CyA+steroid	3 (5.4%)
FK	12 (21.4%)
CyA	7 (12.5%)
Гемодиализ эмчилгээнд орсон /эм уудаггүй/	9 (16.1%)
Нийт	56 (100%)
<b>Донорын ерөнхий мэдээлэл</b>	<b>n (%)</b>
Донорын нас/жил/	39.9±9.1
Амьд донор	51 (91%)
Цогцосны донор	5 (9%)

Campath, Campath-1H; CNI, calcinein inhibitor; FK, prograf, tacrolimus; CyA, cyclosporine A; MMF, mecophenolate mofetil; steroid, corticosteroid;



**Зураг 1.** Бөөр шилжүүлэн суулгах эмчилгээний өмнө болон дараа anti-HLA I болон II бүлгийн эсрэгбиеийг тодорхойлсон нь / $p=0.607$ ,  $p=0.001$ /

**Зураг 2.** Бид нийт 56 оролцогчдод anti-HLA II бүлгийн эсрэгбиеийн өвөрмөц хэв шинжийг тодорхойлоход Anti-DQ, DR, DP эсрэгбиеүүд нь 14 (25%), 8 (14.3%), 4 (7.1%) тус тус тодорхойлогдов. Anti-HLA II бүлгийн эсрэгбие 2 локусын эсрэг-6 (10.7%), 3 локусын эсрэг -2 хүнд (3.6%) үүссэн. Anti-DQ эсрэгбие эерэг

гарсан 14 хүний 9-д бөөрний аллографт ажиллагаагүй болж гемодиализ эмчилгээнд орсон байв. Эдгээр 9 өвчтөн нь циклоспорины дан дархлаа дарангуйлах эмчилгээ хэрэглэж байсан.

### Хэлцэмж

Бидний судалгаагаар дархлаа дарангуйлах эмийн хослол, цусан дах хэмжээ харилцан адилгүй тодорхойлогдов. Бөөр шилжүүлэн суулгах эмчилгээний дараа anti-HLA эсрэгбие 19 (33.8%)-д тодорхойлогдсон бөгөөд үүний 16 (28.5%) нь шинээр үүссэн /de-novo/ байв. Anti-HLA II бүлгийн эсрэгбие эерэг гарсан тохиолдлын дотор anti-DQ эсрэгбие 14 (87.5%)-д үүссэн байгаа нь бусад судлаачдынхаас өндөр

тодорхойлогдлоо.[10-12] Судалгаанд оролцогчид бөөр шилжүүлэн суулгах эмчилгээнээс хойш дархлаа дарангуйлах эмийг янз бүрийн хослолоор хэрэглэж, кальцинейрин саатуулагчийн дан дархлаа дарангуйлах эм хэрэглэж буй реципиентүүдэд нь эсрэгбиеэр нөхцөлдсөн ондооших урвалыг үүсгэж суулгацын үйл ажиллагаанд шууд сөргөөр нөлөөлж байна. Anti-DQ эсрэгбие эерэг гарсан 14 тохиолдлын 9 (64.3%)-д суулгац ажиллагаагүй болж өвчтөн гемодиализ эмчилгээнд орсон бөгөөд эдгээр өвчтөнүүд шилжүүлэн суулгасны дараах эхний 1 жилд циклоспирины дан дархлаа дарангуйлах эм хэрэглэж байсан байна. Бөөр шилжүүлэн суулгалтын дараа de-novo anti-HLA II ангийн ялангуяа anti-DQ эсрэг бие үүсэлт статистик магадлалтайгаар ихэсч бөөрний суулгацанд шууд сөргөөр нөлөөлж буй нь бидний судалгаагаар батлагдав. Мэс засал эмчилгээний өмнө DQ, DP локусын эсрэгтөрөгчийг тодорхойлох шаардлагатай бөгөөд энэ нь донор өвөрмөц эсрэгбие болохыг тодорхойлох боломжийг олгох юм. Campath-1H нь лимфоцит эсийг задалснаар эсээр нөхцөлдсөн ондооших урвалаас сэргийлэх боломжийг олгох боловч энэ эмчилгээ нь шингэний дархлааны урвалд нөлөөлөхгүй болох нь харагдав. Иймд эсрэг бие үүссэн тохиолдолд донор өвөрмөц эсрэг биеийг (DSA) тодорхойлж, бөөрний үйл ажиллагааг үнэлэх, эсрэг бие зайлуулах эмчилгээ (intravenous immunoglobulin IVIg, плазмаферез, Rituximab болон бусад ) хийх шаардлагатай.

De-novo anti-HLA II бүлгийн эсрэгбие ялангуяа de-novo anti-DQ эсрэгбие бөөр шилжүүлэн суулгах эмчилгээний дараа статистик ач холбогдолтойгоор ихэсч бөөрний суулгацанд сөргөөр нөлөөлж буй нь кальцинейрин саатуулагч хэрэглэсэн дан дархлаа дарангуйлах эмчилгээний бүлэгт ажиглагдлаа. Цусан дахь циклоспирины хэмжээ харилцан адилгүй байв. Стандарт гурвалсан эмчилгээний бүлэгт бөөрний суулгацын үр дүн сайн байв. Бөөр шилжүүлэн суулгах эмчилгээний өмнө HLA-DQ-DP локусуудын антигеныг тодорхойлж, донор өвөрмөц эсрэгбиеийг илрүүлэх шаардлагатай.

## Ном зүй

1. Tumurbaatar, B., et al., *Kidney transplantation in Mongolia using effective and economical immunosuppression - a three-year experience*. Ann Transplant, 2012. **17**(1): p. 132-9.
2. Jambaljav, L., et al., *Kidney transplantation achievements in Mongolia*. Transplant Proc, 2010. **42**(3): p. 791-2.
3. Lodhi, S.A. and H.U. Meier-Kriesche, *Kidney allograft survival: the long and short of it*. Nephrol Dial Transplant, 2011. **26**(1): p. 15-7.
4. Ekberg, H., et al., *Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation*. N Engl J Med, 2007. **357**(25): p. 2562-75.
5. Hanaway, M.J., et al., *Alemtuzumab induction in renal transplantation*. N Engl J Med, 2011. **364**(20): p. 1909-19.

6. Zachariah, M., et al., *Alemtuzumab and minimization immunotherapy in kidney transplantation: long-term results of comparison with rabbit anti-thymocyte globulin and standard triple maintenance therapy*. *Transplant Proc*, 2014. **46**(1): p. 94-100.
7. Heilman, R.L., et al., *Delayed allograft inflammation following alemtuzumab induction for kidney transplantation*. *Clin Transplant*, 2013. **27**(5): p. 772-80.
8. Seveso, M., et al., *De novo anti-HLA antibody responses after renal transplantation: detection and clinical impact*. *Contrib Nephrol*, 2009. **162**: p. 87-98.
9. Piazza, A., et al., *Post-transplant donor-specific antibody production and graft outcome in kidney transplantation: results of sixteen-year monitoring by flow cytometry*. *Clin Transpl*, 2006: p. 323-36.
10. Hourmant, M., et al., *Frequency and clinical implications of development of donor-specific and non-donor-specific HLA antibodies after kidney transplantation*. *J Am Soc Nephrol*, 2005. **16**(9): p. 2804-12.
11. Briggs, D., D. Zehnder, and R.M. Higgins, *Development of non-donor-specific HLA antibodies after kidney transplantation: frequency and clinical implications*. *Contrib Nephrol*, 2009. **162**: p. 107-16.
12. Terasaki, P.I., M. Ozawa, and R. Castro, *Four-year follow-up of a prospective trial of HLA and MICA antibodies on kidney graft survival*. *Am J Transplant*, 2007. **7**(2): p. 408-15.

## De-novo anti-DQ antibodies as a risk factor for kidney allograft failure

Sarantsetseg J<sup>1</sup>, Oyunbileg B<sup>1</sup>, Odgerel D<sup>1</sup>,

Narandulam B<sup>1</sup>, Batbaatar G<sup>2</sup>, Munkhbat B<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The First Central Hospital of Mongolia, HLA laboratory

<sup>2</sup>Mongolian National University of Medical Sciences

E-mail : [jsarans\\_2010@yahoo.com](mailto:jsarans_2010@yahoo.com) 99097305

**Key words:** de-novo anti DQ antibody, kidney graft survival

**Background:** De-novo donor and non-donor specific antibodies could be detrimental to the kidney allograft. Kidney transplantation has being performed in Mongolia since 2006. However there is currently no published data available on post-transplant de-novo antibodies and long-term graft survival. Our aim was to determine immunosuppressive drug through level, its combination, de-novo HLA antibodies and its influence on graft survival in different immunosuppressive protocols.

**Methods:** We analyzed data from 56 adult first kidney transplant recipients at our hospital from August 2006 to May 2013. We determined the level of tacrolimus, cyclosporine A, and the presence of pre and post-transplant anti-HLA antibodies.

**Results:** Post-transplant follow up period was 1-8 years. Mean recipient age on transplantation was 33.9±9.1 years. Male 45 (80.4%). Cadaver donor kidney was 5 (8.9%). Mean donor age on transplantation was 39.98±11.13 years. Rejection occurrence was 12

(21.4%). Tacrolimus and cyclosporine A through levels were 3-12.8ng/ml and 65-324ng/ml respectively. Anti-HLA class I antibodies were detected in 17.9% of pre-transplantation (n=10) and in 23.2% of post-transplantation (n=13) cases respectively (p=0.607). On the other hand, anti-HLA class II antibodies were detected in 5.4% of pre-transplantation (n=3) and in 33.9% of post-transplantation (n=19) cases (p=0,001). We determined anti-HLA class II antibody specificity. Anti-DQ, DR, DP antibodies were 25% (n=14), 14.3% (n=8) and 7.1% (n=4) respectively on all 56 cases. Two (3.6%) patients' samples were positive on three loci of HLA class II. Six patient samples (10.7%) were positive on two loci. Nine (64.3%) of anti-DQ positive patients have rejected their grafts and begun hemodialysis treatment. All 9 graft rejected recipients were anti-HLA DQ positive and had taken cyclosporine mono-therapy for the first year after transplantation.

**Conclusion:** The presence of de-novo anti-HLA class II antibodies, especially de-novo anti-DQ were significantly increased on cyclosporine mono-therapy group following transplantation and negatively affected kidney graft survival. The blood through level of cyclosporine was very variable. The graft survival was better in standard triple regimen. Therefore, it is essential to monitor immunosuppressive drug combinations with drug blood level and anti-DSA antibodies as well as to manage antibody removal therapies such as therapeutic plasma exchange, intravenous immunoglobulin and Rituximab therapy on time. HLA –DQ-DP antigen determination is important for the kidney transplantation.

*Танилцаж санал өгсөн АУ-ны доктор В.ХАДХҮҮ*