

Бөөр шилжүүлэн суулгахад HLA-A-B-DR тохирооны нөлөө: Суулгац болон өвчтөний амьдрах чадварыг 5 жилээр үнэлэхэд

Саранцэцэг Ж¹, Оюунбилэг Б¹, Одгэрэл Д¹,

Нарандулам Б¹, Батбаатар Г², Мөнхбат Б²

¹Улсын Нэгдүгээр Төв Эмнэлэг, HLA лаборатори

²Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургууль

E-mail : jsarans_2010@yahoo.com 99097305

Түлхүүр үгс: амьдрах чадвар, HLA-A-B-DR антигены тохироо

Удиртгал

Манай улсын нийт хүн амын 13.9% нь шээсээр уураг алддаг, тооцоологдсон түүдгэнцрийн шүүрлийн хурд минутанд 60 мл-ээс бага ((eGFR) < 60 mL/min/1.73 m² Modified Diet in Renal Disease equation) болохыг тогтоосон нь бөөрний эмгэгийн тохиолдол их буйг харуулж байна. [1, 2] Жил бүр ойролцоогоор шинээр 200 хүн бөөрний өвчний төгсгөлийн шат гэж оношлогддог бөгөөд 2006 оноос Бөөр шилжүүлэн суулгах үндэсний баг уг эмчилгээг эмнэлзүйд нэвтрүүлснээс хойш өвчтөн болон суулгацын урт хугацааны амьдрах чадвар, HLA тохирооны нөлөөг тодорхойлоогүй байна.[3, 4]

Fan болон бусад судлаачдын судалснаар цогцосны донороос бөөр шилжүүлэн суулгахад суулгацын 1, 5, 10 жилийн амьдрах чадвар 91%, 69%, 43% бол амьд донороос бөөр шилжүүлэн суулгахад 96%, 81%, 59% байгаа нь тодорхойлогдсон байна.[5] Б.Төмөрбаатар нарын судалгаагаар 1 жилийн бөөрний суулгацын амьдрах чадвар 80%, өвчтөний амьдрах чадвар 94% байсан.[3] HLA-A-B-DR локусуудын антигенээр тохирох нь бөөр болон ясны хэм шилжүүлэн суулгахад чухал ач холбогдолтой бөгөөд Opelz болон олон улсын хамтарсан судалгаагаар эдгээр локусуудын антигенээр тохироогүй (2:2:2) бөөрний суулгацын 10 жилийн амьдрах чадвар дээрхи антигенээр бүрэн тохирсон (0:0:0) суулгацтай харьцуулвал 17% бага байдаг нь тогтоогдсон бөгөөд хагалгааны дараах эхэн үед DR антигены тохироо хүчтэй, хожуу шатанд A,B,DR антигенүүд нь ижил нөлөөтэй, хэт мэдрэгжсэн 6 антиген тохироогүй реципиентүүдийн бөөрний суулгацын 5 жилийн амьдрах чадвар 6 антиген бүрэн тохирсон реципиентүүдийнхээс 30% бага байдгийг тогтоожээ. [6-11] Eurotransplant <http://www.eurotransplant.org/> болон United Network for Organ sharing <http://www.unos.org/> зэрэг байгууллагууд нь эрхтэн шилжүүлэн суулгах төвүүдийн хооронд HLA-A-B-DR

антигенийг 0:0:0, 1:0:0, 0:1:0, 1:1:0 тохироотой байлгах зорилгоор донор эрхтэнийг хуваарилдаг нь суулгацын амьдрах хугацааг уртасгаж байна.

Бид бөөр шилжүүлэн суулгуулах эмчилгээ хийлгэсэн реципиентүүдийн суулгац болон өвчтөний урт хугацааны амьдрах чадварт эдийн тохирооны их бүрдлийн A, B, DR локусуудын антигены тохироо хэрхэн нөлөөлөхийг судлах зорилго тавилаа.

Материал, аргазүй

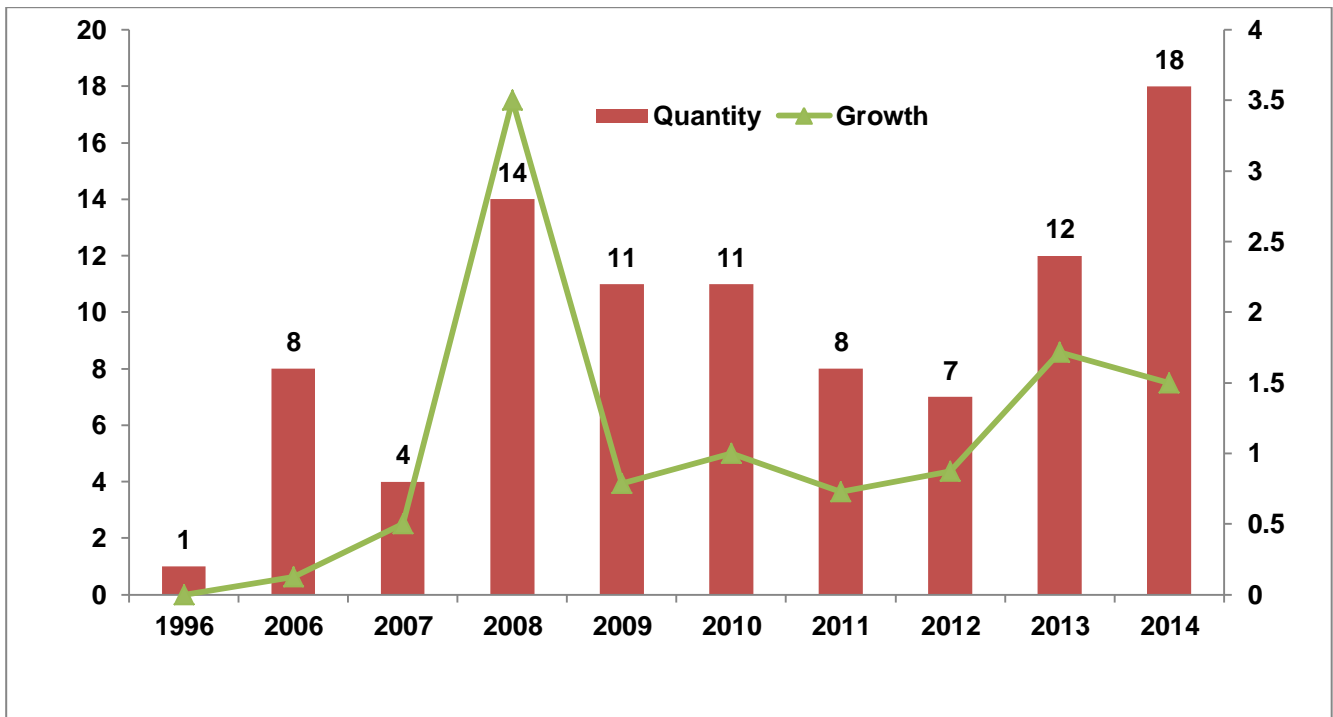
Энэхүү судалгаанд 2006 оноос 2014 оны хооронд УНТЭ-д бөөр шилжүүлэн суулгуулсан, хяналт эмчилгээг үргэлжлүүлэн хийлгэж буй 70 тохиолдлыг хамруулан УНТЭ-ийн эд нийцлийн лабораторийг түшиглэн ЭМШУИС-ийн Анагаах Ухааны Ёс зүйн хяналтын салбар хорооны зөвшөөрлийн дагуу /2013.05.24 N:13-16/1A/ судалгааг явууллаа. Донор реципиентийн антигений тохироог эдийн тохирооны их бүрдлийн A, B, DR локусуудын антигенаар тодорхойлсон 2006-2014 оны эд нийцлийн шинжилгээний дүнг ретроспектив чиглэлтэй баримтын судалгааны аргаар цуглуулж 0-1, 2-3, 4-6 антиген тохироогүй гэж 3 бүлэг болгон суулгац болон өвчтөний амьдрах чадвартай уялдуулан статистик боловсруулалтыг SPSS 17.0 Kaplan-Meier survival анализаар тооцоолов.

Өвчтөний амьдрах чадварыг амьд өвчтөн, шилжүүлэн суулгасан бөөрний суулгацын амьдрах чадварыг бөөр ажиллагаатай, өвчтөн диализ эмчилгээнд ороогүй тохиолдлуудаар тооцов. Эдийн тохирооны антигены суулгац болон өвчтөний амьдрах чадварт нөлөөлөх урт хугацааны нөлөөллийг тодорхой нэг дархлаа дарангуйлах эмчилгээний хослолд тодорхойлохын тулд Campath-1H урьдал эмчилгээ бүхий кальцинейрин саатуулагчийн дан дархлаа дарангуйлах эмчилгээний бүлгийг сонгон авч 5 жилийн үр дүнг тооцов. Бөөр шилжүүлэн суулгах үндэсний баг 2006 оноос 2010 он хүртэл Campath-1H урьдал эмчилгээ бүхий кальцинейрин саатуулагчийн дан дархлаа дарангуйлах эмчилгээ хэрэглэж байсан бөгөөд энэ хугацаанд нийт 35 хүнд бөөр шилжүүлэн суулгаснаас 1 реципиентийг хасах шалгуурын дагуу хасч 34 тохиолдлыг судалгаанд хамруулав. HLA-A-B-DR антигены тохироог судлахдаа PCR-SSP аргаар хийсэн шинжилгээний дүнд ретроспектив анализ хийв.

Үр дүн

Бидний судалгаагаар өвчтөний амьдрах чадвар/overall patient survival/ 60 (85.7%), суулгацын амьдрах чадвар/overall graft survival/ 52 (74.3%) байв. 5 жилийн өвчтөний амьдрах чадварыг 34 хүнд тодорхойлоход 29 (85.3%), суулгацын амьдрах чадвар 23 (67.6%) байв. Судалгааны ерөнхий үр дүнг **Хүснэгт 1.** д үзүүлэв. Судалгаанд оролцогчдын 8 (11.4%) нь 0-1, 49 (70%) нь 2-3, 13 (18.6%) нь 4-6 антиген тохироогүй байв. 0-1 антиген тохироогүй тохиолдлын суулгацын амьдрах чадвар 100% байсан бол 4-6 антиген тохироогүйд 3 жилийн амьдрах чадвар 71%, 5 жилийнх 35% ($p=0.030$) байв. Эдийн тохирооны антигены тохироо өвчтөний амьдрах чадварт нөлөөлөх нөлөөллийг судлахад 0-1 антиген тохироогүй тохиолдлын өвчтөний амьдрах чадвар 100% байсан бол 4-6 антиген тохироогүйд 3 жилийн амьдрах чадвар 80%, 5 жилийнх 40% ($p=0.015$) байв. Тохироогүй антигены тоо нэмэгдэх тусам өвчтөн нас барах болон суулгац ажиллагаагүй болох эрсдэл нэмэгдэж байв. Өвчтөний болон суулгацын амьдрах чадварыг **Зураг 2 . 3** -аар үзүүлэв.

Эдийн тохирооны антигены суулгац болон өвчтөний амьдрах чадварт нөлөөлөх урт хугацааны нөлөөллийг тодорхой нэг дархлаа дарангуйлах эмчилгээний хослолд тодорхойлохын тулд Campath-1H болон кальцинейрин саатуулагчийн дан дархлаа дарангуйлах эмчилгээний бүлгийг сонгон авч 5 жилийн үр дүнг тооцоход шилжүүлэн суулгалтаас хойшхи реципиентийн дундаж хугацаа нь $58,7 \pm 20,1$ сар. Дан дархлаа дарангуйлах эмчилгээ хэрэглэсэн реципиентүүдийн дундаж нас $34,4 \pm 8,5$ жил (21-54 насны), эрэгтэй 25 (73,5%), эмэгтэй 9 (26,5%) байв. Нийт 34 реципиентээс 32 (94.1%) нь циклоспориноор эхэлсэн боловч үүний 13 (40.6%) нь бөөр шилжүүлэн суулгаснаас хойш 1 сараас 4 жил 5 сарын хугацаанд такролимуст шилжсэн байна. 0-1 антиген тохироогүй тохиолдлын суулгацын амьдрах чадвар 100% байсан бол 4-6 % антиген тохироогүйд 3 жилийн амьдрах чадвар 75%, 5 жилийнх 30% ($p=0.037$) байв. Эдийн тохирооны антигены тохироо өвчтөний амьдрах чадварт нөлөөлөх нөлөөллийг судлахад 0-1 антиген тохироогүй тохиолдлын өвчтөний амьдрах чадвар 100% байсан бол 4-6 % антиген тохироогүйд 3 жилийн амьдрах чадвар 65%, 5 жилийнх 30% ($p=0.001$) байв. Тохироогүй антигены тоо нэмэгдэх тусам өвчтөн нас барах болон суулгац ажиллагаагүй болох эрсдэл нэмэгдэж байв. Үр дүнг **Зураг 4. 5** - аар үзүүлэв.



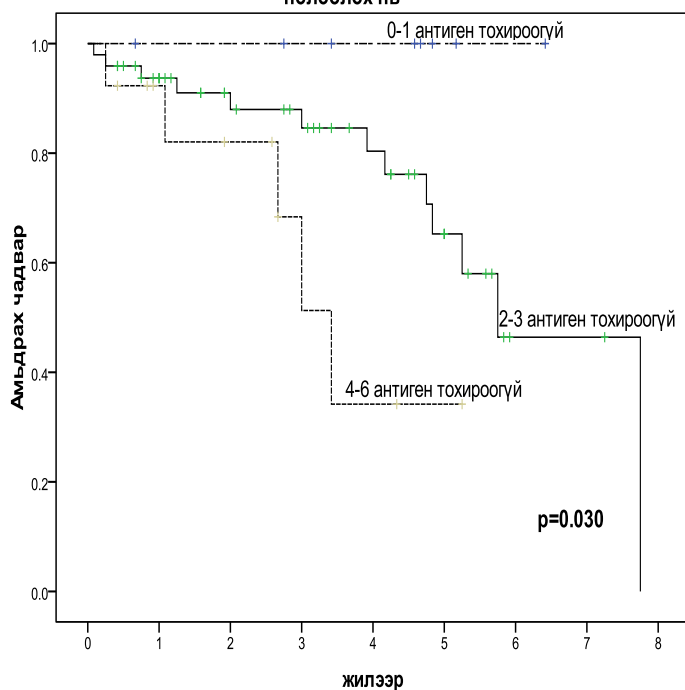
Зураг 1. 1996 оноос 2015 оны 1 дүгээр сар хүртэл Монгол улсад нийтдээ 94 бөөр шилжүүлэн суулгаснаас өсөлтийн хувийг өмнөх онтой нь харьцуулан тооцоолов.

Судалгаанд оролцогчдын мэдээлэл

Реципиентийн ерөнхий мэдээлэл	n (%)
Бөөр шилжүүлэн суулгах эмчилгээ хийлгэх үеийн өвчтний нас /жил/ Хүйс, эрэгтэй	34.9±9.7 54 (77.1%)
Бөөр шилжүүлэн суулгасан он сар	2006 оны 8 сараас 2014 оны 1 сар хүртэл
Бөөр шилжүүлэн суулгаснаас хойш реципиентийн дундаж хугацаа /сар/ Шилжүүлэн суулгасан бөөрний дундаж хугацаа /сар/	39.6±25.9 36.6±23.7
Онош	n (%)
Гломерулонефрит	68 (97.2%)
Чихрийн шижин	1 (1.4%)
Бөөр уйланхайтах өвчин	1 (1.4%)
HLA-A-B-DR антигены тохироо	n (%)
6 антиген бүрэн тохирсон	5 (7.1%)
1 антиген тохироогүй	3 (4.3%)
2 антиген тохироогүй	18 (25.7%)
3 антиген тохироогүй	31 (44.3%)
4 антиген тохироогүй	9 (12.9%)
5 антиген тохироогүй	3 (4.3%)
6 антиген буюу бүрэн тохироогүй	1 (1.4%)
Донорын ерөнхий мэдээлэл	n (%)
Донорын нас /жил/ Амьд донор Цогцосны донор	40.2±10.9 63 (90%) 7 (10%)
Дархлаа дарангуйлах эмийн хослол	n (%)
Campath+CyA/FK /2006-2009/ Campath+CyA/FK+MMF/AZA+Steroid /2010-2013/	34 (48,6%) 36 (51,4%)

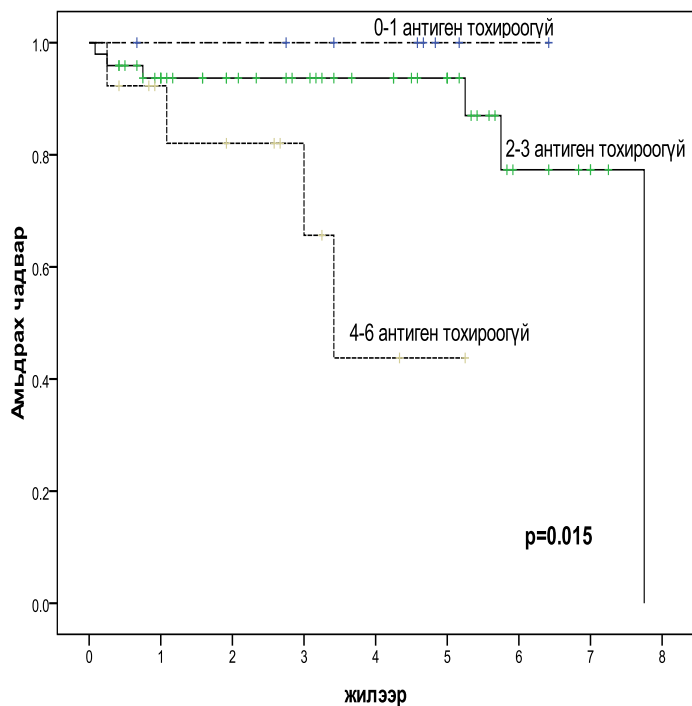
Campath, Campath-1H; CNI, calcineurin inhibitor; FK, prograf, tacrolimus; CyA, cyclosporine A; MMF, mepcophenolate mofetil; AZA, azathioprine; steroid, corticosteroid;

HLA-A-B-DR антигены тохироо бөөрний суулгацын амьдрах чадварт нөлөөлөх нь

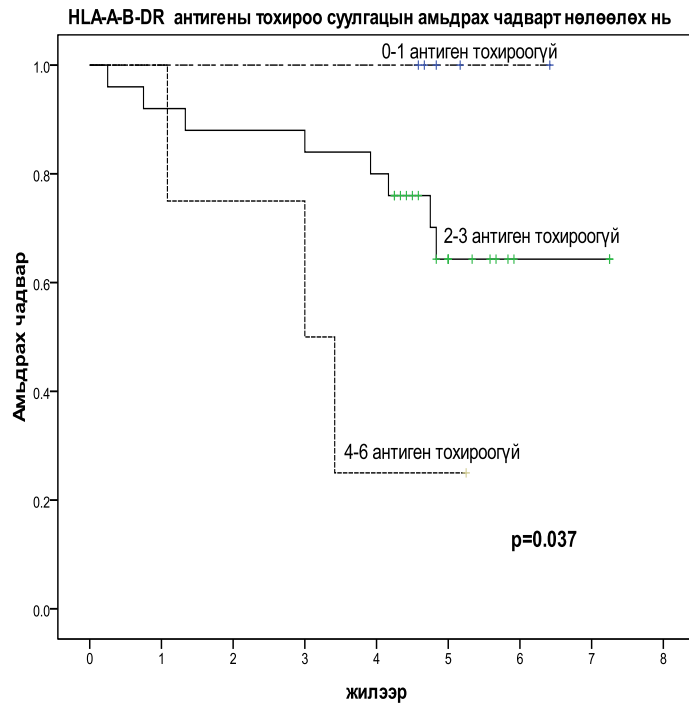


Зураг 2. 2006-2013 онуудад бөөр шилжүүлэн суулгуулсан 70 реципиентийн суулгацын амьдрах чадварт HLA антигены тохироо хэрхэн нөлөөлснийг судлахад суулгацын 3 жилийн амьдрах чадвар HLA-A-B-DR локусын 0-1 антиген тохироогүй тохиолдолд 100%, 2-3 антиген тохироогүйд 91%, 4-6 антиген тохироогүйд 71% байна. 5 жилийн амьдрах чадвар 2-3 антиген тохироогүйд 75%, 4-6 антиген тохироогүйд 35% байна ($p=0.030$).

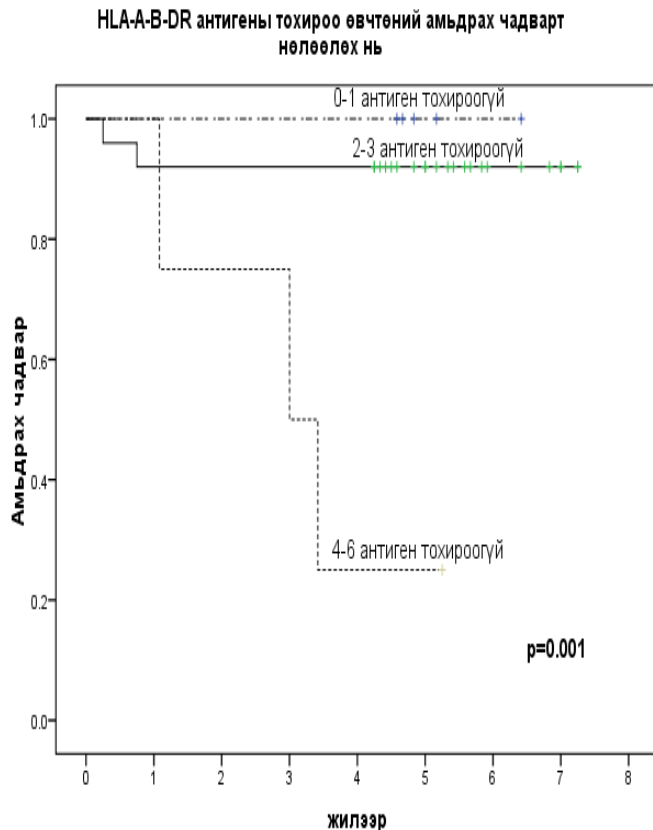
HLA-A-B-DR антигены тохироо өвчтөний амьдрах чадварт нөлөөлөх нь



Зураг 3. 2006-2013 онуудад бөөр шилжүүлэн суулгуулсан 70 реципиентийн өвчтөний амьдрах чадварт HLA антигены тохироо хэрхэн нөлөөлснийг судлахад өвчтөний 3 жилийн амьдрах чадвар HLA-A-B-DR локусын 0-1 антиген тохироогүй тохиолдолд 100%, 2-3 антиген тохироогүйд 95%, 4-6 антиген тохироогүйд 80% байна. 5 жилийн амьдрах чадвар 4-6 антиген тохироогүй тохиолдолд 40% байна ($p=0.015$).



Зураг 4. 2006-2009 онуудад бөөр шилжүүлэн суулгуулсан, нэг ижил дархлаа дарангуйлах эмчилгээ хэрэглэсэн 34 реципиентийн суулгацын амьдрах чадварт HLA антигены тохироо хэрхэн нөлөөлснийг судлахад суулгацын 3 жилийн амьдрах чадвар HLA-A-B-DR локусын 0-1 антиген тохироогүй тохиолдолд 100%, 2-3 антиген тохироогүйд 93%, 4-6 антиген тохироогүйд 75% байна. 5 жилийн амьдрах чадвар 0-1 антиген тохироогүй тохиолдолд 100%, 2-3 антиген тохироогүйд 75%, 4-6 антиген тохироогүйд 30% байна ($p=0.037$).



Зураг 5. 2006-2009 онуудад бөөр шилжүүлэн суулгуулсан, нэг ижил дархлаа дарангуйлах эмчилгээ хэрэглэсэн 34 реципиентийн өвчтөний амьдрах чадварт HLA антигены тохироо хэрхэн нөлөөлснийг судлахад өвчтөний 3 жилийн амьдрах чадвар HLA-A-B-DR локусын 0-1 антиген тохироогүй тохиолдолд 100%, 2-3 антиген тохироогүйд 95%, 4-6 антиген тохироогүйд 65% байна. 5 жилийн амьдрах чадвар 4-6 антиген тохироогүйд 30% байна ($p=0.001$).

Хэлцэмж:

Өвчтөний болон суулгацын амьдрах чадвар 60 (85.7%); 52 (74.3%), 5 жилийн амьдрах чадвар 29 (85.3%), 23 (67.6%) байгаа нь Монгол судлаачдын судалгаатай[3, 4] ойролцоо бөгөөд Fan болон бусад судлаачдынхаас бага байв.[5] Бидний судалгаагаар эдийн тохирооны их бүрдлийн А,В, DR локусын антигены тохироо нь суулгац болон өвчтөний амьдрах чадварт статистик ач холбогдолтойгоор нөлөөлдөг бөгөөд суулгац ажиллагаагүй болох болон нас барах эрсдэл үүсгэдэг болохыг тодорхойллоо. Хэдийгээр сүүлийн жилүүдэд хүчтэй, үр дүнтэй дархлаа дарангуйлах эмийн хослолыг зөв хэрэглэснээр суулгацын амьдрах чадварыг сайжруулах боломжтой гэж судлаачид үзэж байгаа ч бидний судалгаагаар эдийн тохирооны антигены тохироо нь суулгац болон өвчтөний амьдрах чадварт нөлөөлөх чухал хүчин зүйл хэвээр байна. Дархлаа дарангуйлах эмийн хослолын ялгаатай байдлыг үл харгалзан үзэхэд суулгац болон өвчтөний эрт болон хожуу үеийн амьдрах чадварт тохироо нь чухал нөлөөтэй болох нь бусад судлаачдынхтай адил байв.[6, 7, 10, 12] Дархлаа дарангуйлах ижил эмчилгээ хийлгэж буй тохиолдлуудад дээрх нөлөөлөл ажиглагдав. Цогцосны донорын олдоц багатай, элэг гэмтээгч В болон С вирусийн тархалт өндөртэй, цусны АВО бүлгийн үл тохироо, бөөрний архаг дутагдлын улмаас цусан бүтээгдэхүүн хийснээс өвчтөн хэт мэдрэгшсэн байдаг зэргээс шалтгаалан донорын нөөц багатай манай орны хувьд эдийн тохирооны их бүрдлийн антигенаар бүрэн тохирсон донор олох нь хүндрэлтэй юм. Манай улсад тархи нь ажиллагаагүй болсон боловч амьсгал, зүрх судасны үйл ажиллагааг дэмжиж буй цогцосны донорыг сайн дураар эрхтэний донор болгох тохиолдол цөөн учир ихэнх тохиолдолд (90%) амьд донороос бөөр шилжүүлэн суулгасан байв. Амьд донорыг дахин солих боломжгүйгээс 3-6 антиген тохироогүй донороос эрхтэн авч буй нь урт хугацааны үр дүн муутай байна. Цаашид донорын олдоцыг нэмэгдүүлэх, хүлээх хуудсанд бөөрний архаг дутагдалтай өвчтөнүүдийг байнга бүртгэж, аль болох тохироо сайн өвчтөнд донор эрхтэнг хуваарилах асуудал чухал байна.

Бидний судалгаагаар суулгацын болон өвчтөний амьдрах чадвар нь бусад Монгол судлаачдынхтай адил боловч хөгжсөн орнуудын үр дүнгээс бага байв. Эдийн

тохиорооны их бүрдлийн A,B,DR локусын антигены үл тохиороо нь суулгац болон өвчтөний амьдрах чадварт статистик ач холбогдолтойгоор сөргөөр нөлөөлдөг бөгөөд суулгац ажиллагаагүй болох болон нас барах эрсдэл үүсгэдэг болох нь батлагдаж байна. 4-6 антиген тохиороогүй тохиолдлын 5 жилийн суулгацын амьдрах чадвар нь 0-1 антиген тохиороогүй тохиолдлоос 65-70% бага байв.

Ном зүй:

1. Li, P.K., et al., *Asian chronic kidney disease best practice recommendations: positional statements for early detection of chronic kidney disease from Asian Forum for Chronic Kidney Disease Initiatives (AFCKDI)*. Nephrology (Carlton), 2011. **16**(7): p. 633-41.
2. Sharma, S.K., et al., *Burden of CKD, proteinuria, and cardiovascular risk among Chinese, Mongolian, and Nepalese participants in the International Society of Nephrology screening programs*. Am J Kidney Dis, 2010. **56**(5): p. 915-27.
3. 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.
4. Jambaljav, L., et al., *Kidney transplantation achievements in Mongolia*. Transplant Proc, 2010. **42**(3): p. 791-2.
5. Fan Py, A.V., Fuller DS, *Access and outcomes among minority transplant recipients, 1999-2008, with a focus on determinants of kidney graft survival*. Am J Transplant, 2010. **10**: p. 37.
6. Opelz, G., et al., *HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study*. Rev Immunogenet, 1999. **1**(3): p. 334-42.
7. Terasaki, P.I., *The HLA-matching effect in different cohorts of kidney transplant recipients*. Clin Transpl, 2000: p. 497-514.
8. Takemoto, S.K., *HLA matching in the new millennium*. Clin Transpl, 2003: p. 387-403.
9. Iqbal, M.M., et al., *Association of HLA class I antigen matching and early graft outcome in living donor kidney transplantation*. Transplant Proc, 2006. **38**(7): p. 2012-3.
10. Susal, C. and G. Opelz, *Current role of human leukocyte antigen matching in kidney transplantation*. Curr Opin Organ Transplant, 2013. **18**(4): p. 438-44.
11. Roberts, J.P., et al., *Effect of changing the priority for HLA matching on the rates and outcomes of kidney transplantation in minority groups*. N Engl J Med, 2004. **350**(6): p. 545-51.
12. Cho, Y.W., J.M. Cecka, and P.I. Terasaki, *HLA matching effect: better survival rates and graft quality*. Clin Transpl, 1994: p. 435-49.

Impact of HLA-A-B-DR matching in kidney transplantation: Graft and patient survival in 5-year experiences

Sarantsetseg J¹, Oyunbileg B¹, Odgerel D¹,

Narandulam B¹, Batbaatar G², Munkhbat B²

¹The First Central Hospital of Mongolia, HLA laboratory

²Mongolian National University of Medical Sciences

E-mail : jsarans_2010@yahoo.com 99097305

Key words: HLA-A-B-DR matching, kidney graft survival

Background: Kidney transplantation has been performed in Mongolia since 2006. However there is currently no published data available on long-term graft and patient survival.

Objective: Our aim was to assess the long-term graft and patient survival rate correlation with HLA-A-B-DR matching.

Methods: We retrospectively analyzed data from 70 adult kidney transplants performed at our hospital from August 2006 through January 2014. The data was retrospectively collected from patient files, including characteristics of the recipient and donor, post transplant features and HLA-A-B-DR DNA based typing results. The Kaplan-Meier method was used to analyze graft and patient survival.

Results: The mean patient follow-up period after kidney transplantation was 39,6±25.9 months, and the mean kidney graft follow-up period was 36.6±23.7 months for 70 cases. Overall graft and patient survivals were 52 (74.3%) and 60 (85.7%) respectively in 70 cases. Five-year graft and patient survivals were 23 (67.6%) and 29 (85.3%) respectively in 34 cases. The group with four to six mismatches were found to have a significantly lower 3 and 5-year graft and patient survival (71%; 35%); (80%; 40%) compared to 0 to 1 mismatched group (100%) (p=.030; p=.015). Furthermore we analyzed the association of HLA matching, immunosuppressive therapy and long-term graft survival. We selected CNI mono-therapy group for long-term survival analysis and observed a similar pattern. In mono-therapy group, the group with four to six mismatches were found to have a significantly lower 3 and 5-year graft and patient survival (75%; 30%); (65%; 30%) compared to 0 to 1 mismatched group (100%) (p=.037; p=.001).

Conclusion: The results showed that graft and patient survival rates were lower compared with results from established centers. Statistically highly significant effect of HLA matching on kidney graft and patient survival rates was found in our analysis. Five years after transplantation the graft survival rate of first adult kidney transplant with 4-6MM was 65-70% lower than that of grafts with 0-1MM. Longitudinal cohort study needed in the future to exhibit an improved transplantation outcome.

Бүтээлтэй танилцаж санал өгсөн

АУ-ны доктор Б.ИЧИНХОРЛОО