

Цуллаг эрхтэн шилжүүлэн суулгуулсан реципиентүүдэд мРНХ вакцины дараа anti-SARS-CoV-2-S эсрэгбие тодорхойлсон нь

Б.Оюунбилэг¹, Ж.Саранцэцэг¹, Д.Баян-өндөр²

¹Эмнэлзүйн Эмгэг Судлалын Нэгдсэн Лаборатори, УНТЭ

²Урологи Андрологийн Төв УНТЭ
b.oyunbileg@fchm.edu.mn 88013600

Түлхүүр үг: SARS-CoV-2-S IgG эсрэгбие, КОВИД-19 өвчин, мессенжер РНХ, шингэний дархлааны хариу урвал

Удиртгал

Дархлаа дарангуйлах эм ууж буй бөөр болон бусад цуллаг эрхтэн шилжүүлэн суулгуулсан хүмүүс SARS-CoV-2 вирусын халдвар авбал “Амьсгалын Цочмог Хам шинж” буюу КОВИД-19 өвчний хүнд хэлбэрээр өвчлөл буй тул эдгээр хүмүүс нь өндөр эрсдэлт бүлэгт хамаарах бөгөөд вакцинжуулалтанд түрүүлж хамрагдах удирдамжтай. Одоогоор ийм бүлгийг харьцуулсан вакцины эмнэлзүйн томоохон судалгааны ажил гараагүй байна [1].

Эрхтэн шилжүүлэн суулгуулсан хүмүүс ердийн хүн амтай харьцуулбал шингэний дархлаа харьцангуй бага байдаг. Шинэ технологиор үйлдвэрлэгдсэн мРНХ-д суурилсан вакцины 2 тунгийн дараах үр дүнг 70000 гаруй хүнд үнэлсэн судалгаагаар 95% үр дүнтэй байсан байна [1,2]. SARS-CoV-2-S IgG эсрэгбие үүсэлт нь халдварт өртөхөөс 80-90%-аар хамгаалж буй олон судалгаа байна. АНУ-д хийсэн судалгаагаар эсрэгбиетэй хүмүүс халдварт өртөх нь бага байсан ба зарим судалгаагаар халдварын дараа 5-10%-д IgG үүсдэггүй байна [3].

John Hopkins Их сургуулийн Boyarsky нарын судалгаагаар бөөр шилжүүлэн суулгуулсан хүмүүст мРНХ вакцины дараах шингэний дархлааны хариу урвалыг үнэлэхэд ихэнхдээ вакцины

хоёрдугаар тунгийн дараа эсрэгбие үүсч байгаа нь илэрсэн бөгөөд шингэний дархлаа муу байх нь дархлаа дарангуйлах антиметаболит эм хэрэглэж буйтай холбоотой байгааг тодорхойлсон байна [4].

Мөн Израйл улсад хийсэн Liane R нарын судалгаагаар пфайзер вакцины хоёрдугаар тунгаас 10-20 хоногийн дараа элэг шилжүүлэн суулгуулсан 80 реципиентийг хамруулсан судалгаанд хяналтын бүлэгт SARS-CoV-2-S IgG 100% үүссэн бол элэг шилжүүлэн суулгуулсан реципиентүүдэд 47,5% эсрэгбие илэрсэн байна [1].

УНТЭ-г 2021 оны 3-4 сард манай улсад болон гадаад оронд эрхтэн шилжүүлэн суулгуулсан хүмүүст BNT162b2 (Pfizer-Bio-NTech) вакциныг зааврын дагуу тарьж, хоёр тунгаар дархлаажуулсан билээ.

Ийлдэс судлалын шинжилгээгээр SARS-CoV-2 эсрэгбиеийг илрүүлдэг бөгөөд SARS-CoV-2 эсрэгбие тодорхойлогдох эсэх нь хийж буй шинжилгээний төрлөөс их хамаардаг. Бай уургийн (S protein) эсрэг үүссэн эсрэгбиеийг хэмжиснээр вакцины эсрэгбиеийг халдварын эсрэгбиеэс (N protein) ялгана. Тухайлбал пфайзер вакцины хувьд SARS-Cov-2 вирусын S уургийн эсрэгбиеийг шинжилдэг.

Эсрэгбиеийн шинжилгээг вакцины дараах дархлаа тогтоцыг үнэлэхэд зөвлөхгүй байгааг анхаарах хэрэгтэй хэдий ч эрхтэн шилжүүлэн суулгуулсан реципиентүүдэд дархлааны хариу урвал сул илэрдэг тул уг эрсдэлт бүлэгт вакцины

эсрэгбиеийн хэмжээг тодорхойлох судалгаа хийж эрсдлийг үнэлэх шаардлага байгаа нь бидний судалгаа хийх үндэслэл болж байгаа юм.

Зорилго: Эрхтэн шилжүүлэн суулгуулсан реципиентүүдэд дархлааны хариу урвал сул илэрдэг тул уг эрсдэлт бүлэгт КОВИД-19 өвчинөөс сэргийлэх мессенжер РНХ вакцины эсрэгбиеийн хэмжээг тодорхойлон шингэний дархлааны хариу урвалыг үнэлэх зорилгоор уг судалгааг хийв.

Зорилт:

1. Эрхтэн шилжүүлэн суулгуулсан реципиентүүдэд мРНХ вакцины 2 тунгийн дараах SARS-CoV-2 S IgG титр тодорхойлох
2. Эрхтэн шилжүүлэн суулгуулснаас хойших хугацаа эсрэгбие үүсэлтэд хэрхэн нөлөөлж буйг тодорхойлох
3. Дархлаа дарангуйлах эмийн эмчилгээний хослол эсрэгбие үүсэлтэнд нөлөөлөх эсэхийг судлах

Материал арга зүй

Бидний судалгааны хамруулах шалгуурт вакцин хийхийн өмнө ПГУ-ын шинжилгээ сөрөг, урьд нь эсрэгбие илрүүлэх хурдавчилсан шинжилгээнд болон SARS-CoV-2 N эсрэгбие сөрөг байсан, асуумжаар КОВИД-19 өвчинөөр өвдөөгүй гэсэн реципиентүүдийг хамруулсан.

Энэхүү судалгаандаа бөөр шилжүүлэн суулгасан 17, элэг шилжүүлэн суулгасан 11 реципиентийг хамруулсан бөгөөд таниулах зөвшөөрлийн хуудсаар судалгааны зөвшөөрөл авсан. Бид пфайзер вакцины хоёр тун хийлгэсний дараах эрхтэн шилжүүлэн суулгуулсан 28 реципиентэд

судалгаа хийсэн бөгөөд хоёрдугаар тунгаас 30 ± 2 хоногийн дараа Elecsys, Cobas e411, Roche анализатораар SARS-CoV-2 вирусын S уургийн эсрэгбиеийг шинжилсэн.

SARS-CoV-2-S IgG титр 0,8 Н/мл-ээс дээш бол эерэг гэх ба анализаторын тодорхойлох хязгаар 0.4-250 Н/мл байв.

SARS-CoV-2-S эсрэгбие эерэг болон сөрөг 2 бүлэгт хуваан судаллаа. Реципиентүүдийг сүүлийн 6 сард преднизолоны пульс эмчилгээ болон стеройд 40 мг/хоногоос дээш хэрэглэсэн тохиолдлыг кортикостеройд өндөр тунгаар хэрэглээнд тооцсон. Бөөрний түүдгэнцэрийн шүүлтийн хурд (eGFR)-ыг MDRD томъёогоор бодож, дархлаа дарангуйлах эмчилгээ, шинжилгээний үзүүлэлтүүдийг харьцуулав.

Үр дүн

Судалгаанд хамрагдсан 28 реципиентын дундаж нас 52.5 ± 12 , хүйсийн хувьд эрэгтэй 19 (67.8%), эмэгтэй 9 (32.2%) байсан ба трансплантациас хойших дундаж хугацаа 6.3 ± 5 жил (5 сар-16 жил) байв.

Дархлаа дарангуйлах эмчилгээ нь антиметаболит микофенолат ММФ 19/28 (67.8%) имуран 1 /28 (3.6%), такролимус 27/28 (96.4%), циклоспорин 1/28 (3.6%), сиролимус 1/28 (3.6%), кортикостеройд 15/28 (53.6%) буюу дархлаа дарангуйлах гурвалсан эмчилгээтэй нийт 15 (53.6%) хүн байв.

Сүүлийн хагас жилд өндөр тунгаар кортикостеройд хэрэглэж байгаа реципиент байсангүй. Эрхтэн шилжүүлэн суулгах хагалгаанд ороод удаагүй байгаа буюу 5 сар болж буй элэг шилжүүлэн суулгуулсан нэг реципиент хамрагдсан бөгөөд дархлаа дарангуйлах индукци эмчилгээ аваагүй байсан. Судалгаанд хамрагдсан реципиентүүдийн мэдээллийг Хүснэгт 1-д харуулав.

Хүснэгт 1. мРНХ суурилсан Пфайзер вакцин хоёр тун хийлгэсэн хүмүүсийн мэдээлэл: реципиент, эерэг, сөрөг, эсрэгбие, СЛИА, Н/мл

Үзүүлэлтүүд	Тх реципиент
Хүний тоо-п	28
Эрэгтэй/эмэгтэй	19 (67.8%) / 9 (32.2%)
Нас (жилээр) median	52.5±12
Дархлаа дарангуйлах эмийн төрөл	
Микофенолат ММФ n (%)	19 (67.8%)
Кортикостеройд n (%)	15 (53.6%)
Такролимус n (%)	27 (96.4%)
Циклоспорин n (%)	1 (3.6%)
Сиролимус n (%)	1 (3.6%)
Имуран n (%)	1 (3.6%)
Трансплантациас хойших жил (median жилээр)	6.3±5 (5 сараас-16 жил хүртэл)
2 дахь тунгийн дараах эсрэгбие тодорхойлсон хугацаа (хоногоор)	30±2
SARS-CoV-2-S IgG титр эерэг n (%)	19 (67.8%)
SARS-CoV-2-S IgG титр сөрөг n (%)	9 (32.2%)
SARS-CoV-2-S IgG дундаж (median) титр Н/мл	119.5±106.4 Н/мл

Бидний судалгаанд хамрагдсан цуллаг эрхтэн шилжүүлэн суулгуулсан хүмүүст Пфайзер вакцины хоёрдугаар тунгаас хойш 30±2 хоногт реципиентүүдийн 19/28 (67.8%) –д S-IgG эерэг, дундаж титр 119.5±106.4 Н/мл байлаа.

Такролимус эм хэрэглэдэг хүмүүст цусан дах такролимус эмийн хамгийн бага түвшингийн (C₀) дундаж 5.7±2.7 нг/мл байсан.

Судалгааны үр дүнгээс харахад трансплантаци хийлгэснээс хойш хугацаа их байх тусам эсрэгбие үүсэлт их байлаа.

Дархлаа дарангуйлах эмнүүд микофенолат, такролимус, кортикостеройд бүхий гурвалсан эмчилгээ хэрэглэх үед эсрэгбие үүсэлт буурч байна. Эсрэгбие үүсээгүй бүлэгт такролимус эмийн тун арай өндөр байв.

Хүснэгт 2. SARS-CoV-2-S IgG эсрэгбие эерэг, сөрөг бүлэгт дархлаа дарангуйлах эм, нас, хүйс, шинжилгээний үзүүлэлтүүдийн харьцаа

Үзүүлэлтүүд	SARS-CoV-2-S IgG эерэг	SARS-CoV-2-S IgG сөрөг
Хүний тоо-п	19	9
Эрэгтэй/эмэгтэй	14 (73.7%) / 5 (26.3%)	5 (55.5%) / 4 (44.4%)
Нас (median, жилээр)	57±12.5	46±11.1
Трансплантациас хойших жил (median, жилээр)	8.1±4.9	2.4±2.2
Микофенолат ММФ n (%)	11 (57.9%)	9 (100%)
Кортикостеройд n (%)	9 (47.4%)	7(77.8%)
Такролимус n (%)	17 (89.5%)	9 (100%)
Циклоспорин n (%)	1 (5.3%)	
Сиролимус n (%)	1 (5.3%)	
Имуран n (%)	1 (5.3%)	
Дархлаа дарангуйлах эмийн хослолын тоо	2.1±0.9	2.8±0.4
Цусан дах такролимус эмийн түвшин Со (нг/мл)	6.0±2,6	7.4±2.7
eGFR (мл/мин), MDRD	74.6±17.2	77.3±32.5
Цагаан эсийн тоо (10 ³ /мкл)	6.1±2.0	8.5±2.3
Лимфоцит тоо (10 ³ /мкл)	2.2±1.0	2.2±1.3
Гемоглобин (г/дл)	15±1.8	14.2±2.1

Хэлцэмж

J.Boyarsky нарын судалгаагаар бөөр шилжүүлэн суулгуулсан хүмүүст мРНХ вакцины хоёрдугаар тунгийн дараа 658 реципиент судлахад 357 (54%) эерэг тодорхойлогдсон ба дундаж нь (median) 142.1 Н/мл байсан нь манай судалгааны 119.5 ± 106.4 Н/мл үр дүнтэй ойролцоо байлаа. Мөн дээрх судалгаанд антиметаболит эм хэрэглэж буй хүнд эсрэгбие илүү бага үүссэн байсан бөгөөд бидний судалгаагаар адил үр дүн илэрч байна [4].

Израйлд хийгдсэн Grupper нарын судалгаагаар бөөр шилжүүлэн суулгуулсан 136 өвчтөн, 25 хяналтын бүлэг хамарсан ба хяналтын бүх хүнд эсрэгбие эерэг, 136 өвчтөний 51 (37,5%-)д эерэг, хяналтын IgG титр 189, эсрэгбие үүссэн реципиентүүдийн IgG титр 71,8 байсан байна. Уг кохорт судалгаанд шингэний дархлаа үүсэлт муу байх ач холбогдол бүхий урьдал хүчин зүйл бол өндөр нас, сүүлийн 1 жилд өндөр тунгийн кортикостеройд хэрэглэсэн эсэх, дархлаа дарангуйлах гурвалсан эмчилгээ, антиметаболит эм микофенолат ММФ хэрэглэх гэх мэт байсан [6] ба манай судалгаанд мөн эсрэгбие үүсээгүй бүлэгт ууж буй дархлаа дарангуйлах эмийн хослолын тоо их, антиметаболит эм хэрэглэж буй хүнд эсрэгбие илүү бага үүссэн байсан.

Arne Sattler нарын судалгаагаар SARS-CoV-2 BNT162b2 (Tozinameran) вакцин хийлгэсэн бөөр шилжүүлэн суулгуулсан реципиентүүдэд стандарт дархлаа дарангуйлах эмчилгээний үед шингэний болон эсийн дархлаа ихээр алдагддаг тул 23 дахь хоногт IgG бага үүсч байсан байна [7]. Бөөр шилжүүлэн суулгуулсан хүмүүс эсвэл дархлаа дарангуйлах эм хэрэглэж буй хүмүүст вакцины хариу урвал муу байх нь дархлаа дарангуйлах эм хэрэглэж буйтай холбоотой байдаг [8] нь гадны эрдэмтдийн

судалгаагаар тогтоогдсон бөгөөд бидний судалгаанд мөн цуллаг эрхтэн шилжүүлэн суулгуулсан хүмүүст эсрэгбиеийн хэмжээ харьцангуй бага байна.

Дэлхийн эрхтэн шилжүүлэн суулгах холбооны зөвлөмжөөр эрхтэн шилжүүлэн суулгахын өмнө бүх кандидатуудад вакцинжуулалт хийх, реципиентүүдийн гэр бүлийн гишүүдийг вакцинжуулан, тэднийг эрсдлээс хамгаалах, дархлаа дарангуйлах эмчилгээг хэвээр үргэлжлүүлэн эрхтэн ховхрохоос сэргийлэх зэргийг зөвлөснийг мөрдөх, вакцин хийлгэсэн ч гэсэн бүх реципиентүүд маск зүүх, гарын ариун цэвэр сахих, зай барих зэрэг халдвараас сэргийлэх арга хэмжээг үргэлжлүүлэн мөрдөх шаардлагатай байна [9].

Дэлхий даяар эрхтэн шилжүүлэн суулгуулсан реципиентүүдэд хийгдэж буй эдгээр судалгааны үр дүнгүүд дээр үндэслэн зарим улс тухайлбал Франц улсад дархлаа дарангуйлагдсан өвчтөнүүдэд гуравдугаар тунг хийхийг зөвлөж байна. Франц улсад 78 бөөр, 12 элэг, 8 уушиг болон зүрх, 3 нойр булчирхай шилжүүлэн суулгуулсан хүмүүст вакцины хоёрдугаар тунгаас 61 хоногийн дараа хийгдсэн судалгаагаар вакцины дархан төрүүлэх чанар ихээхэн сайжирч байсан байна [10].

Манай судалгааны хязгаарлагдмал тал нь судалгаанд хамрагдсан хүмүүсийн тоо цөөн тул статистик тооцоолол хийх боломжгүй байсан, Мөн Т эсийн дархлааны хариу урвалыг үнэлээгүй зэрэг болно.

Уг судалгаа нь реципиентүүд мРНХ вакцины 2 тунгийн дараа ч халдварын эрсдэлтэй хэвээр байгааг харуулж байна.

Дүгнэлт

1. Бидний судалгаанд хамрагдсан цуллаг эрхтэн буюу бөөр, элэг шилжүүлэн суулгуулсан хүмүүст Пфайзер вакцины хоёрдугаар тунгаас хойш 30 ± 2 хоногт

реципиентүүдийн 19/28 (67.8%) –д S-IgG эсрэгбие эерэг, дундаж титр 119.5 ± 106.4 Н/мл байлаа.

2. Судалгааны үр дүнгээс харахад трансплантаци хийлгэснээс хойш хугацаа урт байх тусам эсрэгбие үүсэлт өндөр байлаа. Өөрөөр хэлбэл эрхтэн шилжүүлэн суулгуулснаас хойш хугацаа өнгөрөх тусам дархлаа дарангуйлах эмийн түвшинг багаар барих тактик барьдаг тул дархлаа дарангуйлах эмийн уух хэмжээ багасдагтай холбоотой эсрэгбие үүсэлт их байлаа.
3. Дархлаа дарангуйлах гурвалсан эмчилгээ хэрэглэсэн үед эсрэгбие үүсэлт буурсан байна. Эсрэгбие үүсээгүй бүлэгт такролимус эмийн тун харьцангуй өндөр байна.

Ном зүй

1. Madeleine R. Heldman and Ajit P. Limaye. SARS-CoV-2 Vaccines in Kidney Transplant Recipients: Will They Be Safe and Effective and How Will We Know? JASN 32: 1021-1024, 2021
2. Johannes Korth, Michael Jahn, et al. Impaired Humoral Response in Renal Transplant Recipients to SARS-CoV-2 Vaccination with BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). Viruses 2021, 13, 756
3. Interim Guidelines for КОВИД-19 Antibody Testing in Clinical and Public Health Settings. Updated Mar.17, 2021
4. Boyarsky BJ, Werbel WA, et al. Antibody Response to 2 Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. Published Online May 5, 2021
5. Liane Rabinovich, Ayelet Grupper, et al. Low immunogenicity to SARS-Cov-2 vaccination among liver transplant recipients. Journal of hepatology. 2021
6. Ayelet Grupper, Liane Rabinovich, et al. Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. Am J Transplant. 2021;00:1-8
7. Arne Sattler et al. Impaired Humoral and Cellular Immunity after SARS-CoV-2 BNT162b2 (Tozinameran) Prime-Boost Vaccination in Kidney Transplant Recipients.
8. Stephanie G. Yi et al. Kidney Transplant Recipients Rarely Show an Early Antibody Response Following the First КОВИД-19 Vaccine Administration.
9. Joint AST/ASTS/ISHLT Statement about Vaccine Efficacy in Organ Transplant Recipients. TTS, 2021
10. Nassim Kamar, Florence Abravanel, et al. Three Doses of an mRNA КОВИД-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. NEJM 2021.

Detection of SARS-COV-2-S antibody in solid organ transplantation recipients of Mongolia after mRNA vaccination

B.Oyunbileg¹, J.Sarantsetseg¹, D.Bayan-Undur²

¹Department of Laboratory Medicine, FCHM

²Center of Urology and Andrology, FCHM

b.oyunbileg@fchm.edu.mn 976-11-88013600

Introduction: The Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus-2 has a major impact in solid organ transplant recipients and the effect of established mRNA based SARS-CoV-2 vaccines have to be evaluated for solid organ transplant patients (SOT) since they are known to have poor responses after vaccination.

Method: We investigated the SARS-CoV-2 immune response via SARS-CoV-2 S IgG detection in the serum of 17 renal transplant recipients and 11 liver transplant recipients after two doses of the mRNA based SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2 following the standart protocol.

Result: The median age was 52.5±12 years. Nineteen (67.8%) of the 28 patients were male, and 9 (32.2%) were female. The mean time after organ transplantation was 6.3±5 years (5 months-16 years). The immunosuppressive regimen included

mycophenolate (19 of 28; 67.8%), tacrolimus (27 of 28; 96.4%), and corticosteroids (15 of 28; 53.6%).

The antibody response was evaluated once with an anti- SARS-CoV-2-S IgG CLIA (Elecsys Roche, Germany) 30±2 days after the second dose. Only 19 of 28 (67.8%) SOTRs were tested positive for SARS-CoV-2-S IgG after the second dose of vaccine and median titer was 119.5±106.4 И/мл.

Conclusion: Thus, the humoral response of SOTRs after two doses of the mRNA based SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2 is impaired. Individual vaccination strategies and third dose of vaccine might be beneficial in these vulnerable patients.

Keywords: SARS-CoV-2-S IgG antibody, COVID-19 disease, mRNA, humoral immune response

*Танилцаж санал ирүүлсэн: АУ-ны доктор,
дэд профессор С.ЧИМЭДЦЭРЭН*