

NGHIÊN CỨU KHÁNG THỂ KHÁNG HLA ĐẶC HIỆU Ở NGƯỜI CHO
MỚI HÌNH THÀNH Ở NGƯỜI BỆNH GIẢM CHỨC NĂNG THẬN
TRONG 6 THÁNG ĐẦU SAU GHEP

Nguyễn Thị Thu Hà^{1*}, Bùi Văn Mạnh¹, Lê Việt Thắng¹

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm kháng thể kháng HLA đặc hiệu ở người cho (HLA-DSA) mới hình thành sau ghép và tìm hiểu mối liên quan với một số yếu tố ở người bệnh giảm chức năng thận được theo dõi trong 6 tháng đầu. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang có phân tích, kết hợp theo dõi dọc trên 51 bệnh nhân (BN) giảm chức năng thận trong 6 tháng đầu sau ghép từ tháng 4/2018 - 4/2021. **Kết quả:** Tỷ lệ HLA-DSA (+) sau ghép là 33,3% (MFI trung bình là 1.442). Mức độ hòa hợp HLA < 3/6 có liên quan với HLA-DSA (+) sau ghép ($p < 0,05$). Sự xuất hiện protein niệu sau ghép tại các thời điểm theo dõi liên quan tới sự xuất hiện của HLA-DSA (+) ($OR = 22,25$; $p < 0,05$). **Kết luận:** HLA-DSA (+) sau ghép ở BN giảm chức năng thận với tỷ lệ cao. Mức độ hòa hợp HLA thấp (< 3/6) của cặp cho - nhận thận ghép và sự xuất hiện protein niệu sau ghép có liên quan tới sự hình thành HLA-DSA (+).

Từ khóa: HLA-DSA; Chức năng thận; 6 tháng đầu sau ghép.

DE NOVO HLA-DSA IN PATIENTS WITH KIDNEY FUNCTION
REDUCTION IN THE FIRST 6 MONTHS AFTER TRANSPLANTATION

Abstract

Objectives: To investigate the characteristics of de novo donor specific antibodies against HLA (HLA-DSA) and the relationship of the antibodies with some factors of patients with reduced kidney function in the first 6 months after transplantation. **Methods:** A prospective, cross-sectional descriptive, analytical, and longitudinal

¹Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Thu Hà (drthuha103@gmail.com)

Ngày nhận bài: 29/7/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 22/8/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49si1.946>

study was conducted on 51 patients with reduced renal function after transplantation for 6 months (from April 2018 to April 2021). **Results:** The incidence of de novo HLA - DSA after kidney transplantation was 33.3% (with a mean MFI of 1442). The level of HLA compatibility $< 3/6$ was associated with de novo HLA-DSA after transplantation ($p < 0.05$). The presence of post-transplant proteinuria at follow-up time points was associated with the presence of HLA-DSA (+) (OR = 22.25; $p < 0.05$). **Conclusion:** The incidence of de novo HLA-DSA appearing after transplantation in patients with reduced kidney function is high. The low level of HLA compatibility ($< 3/6$) and the appearance of proteinuria after transplantation are associated with the formation of de novo HLA-DSA.

Keywords: HLA-DSA; Kidney function; The first 6 months after transplantation.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Kháng thể kháng HLA đặc hiệu ở người cho hình thành sau ghép là dấu hiệu bất lợi và là rào cản lớn đối với việc bảo vệ chức năng thận ghép lâu dài. HLA-DSA hình thành sau ghép với tỷ lệ khác nhau tùy từng nghiên cứu, ước tính khoảng 10 - 40% (tùy đối tượng nghiên cứu) [1, 2]. Mức độ hòa hợp HLA của cặp cho - nhận thận, tình trạng ức chế miễn dịch không đầy đủ, sự tuân thủ điều trị kém sau ghép và tình trạng viêm mảnh ghép là những nguyên nhân chính đóng vai trò là nguy cơ làm xuất hiện HLA-DSA sau ghép. Các yếu tố này có thể làm tăng khả năng sinh miễn dịch của mảnh ghép. Sự hiện diện của HLA-DSA trong huyết tương người nhận thận cả thời điểm trước và sau ghép đã trở thành dấu ấn sinh học dự đoán kết quả kém hơn, cụ thể là rối loạn chức năng thận ghép, tăng tỷ lệ thải ghép qua trung gian kháng thể và khả năng sống

sót của mảnh ghép [3]. Ở Việt Nam hiện nay, những nghiên cứu về miễn dịch ghép, mối liên quan giữa miễn dịch với chức năng thận ghép và sự xuất hiện HLA-DSA sau ghép còn hạn chế. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Khảo sát đặc điểm HLA-DSA mới hình thành sau ghép và tìm hiểu mối liên quan với một số yếu tố ở người bệnh giảm chức năng thận theo dõi trong 6 tháng đầu.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

51 BN được nhận thận ghép từ người hiến sống, được tiến hành phẫu thuật ghép và theo dõi định kỳ tại Bệnh viện Quân y 103; BN có giảm chức năng thận trong 6 tháng đầu sau ghép. Thời gian nghiên cứu từ tháng 4/2018 - 4/2021.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN được phẫu thuật ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103; BN nhận thận từ người

hiển sống (cùng hoặc khác huyết thống); BN được theo dõi đầy đủ trong 6 tháng sau ghép; BN được ghi nhận giảm chức năng thận ghép trong 6 tháng đầu theo dõi; BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN có sẵn HLA-DSA từ trước ghép; BN không được theo dõi đầy đủ theo kế hoạch; BN phát hiện mắc các bệnh lý ác tính trong 6 tháng theo dõi; BN đang mắc các bệnh lý cấp tính nặng; BN có biến chứng ngoại khoa gây giảm chức năng thận ngay sau ghép; BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang có phân tích và kết hợp theo dõi dọc sau ghép trong 6 tháng.

* *Cỡ mẫu và chọn mẫu*: Cỡ mẫu thuận tiện.

* *Công cụ nghiên cứu và kỹ thuật thu thập thông tin*: 51 BN được xét nghiệm kháng thể kháng HLA (PRA) lấy máu tại thời điểm ghi nhận giảm chức năng thận ghép trong 6 tháng theo dõi. Xét nghiệm PRA sử dụng công nghệ Luminex, được thực hiện tại Bộ môn Miễn dịch, Học viện Quân y theo quy trình chuẩn. Việc xác định sự xuất hiện của HLA-DSA mới hình thành sau ghép bằng cách đối chiếu kết quả PRA của người bệnh với kết quả HLA của người hiến tương ứng, từ đó

xác định HLA-DSA (+) hay (-), định danh kháng thể và xác định độ mạnh của kháng thể đó (chỉ số MFI). Thông tin về HLA-DSA (+) sau ghép được thu thập cùng với một số yếu tố của người bệnh liên quan trước và sau ghép như quan hệ huyết thống cặp cho - nhận thận, lịch sử truyền máu, mức độ hòa hợp HLA - mức độ không hòa hợp HLA và protein niệu sau ghép.

* *Xử lý số liệu*: Bằng phần mềm SPSS 22.0 của IBM.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ các quy định về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học. Các xét nghiệm và phương pháp điều trị áp dụng trên người bệnh theo khuyến cáo, thông tin BN được bảo mật. Số liệu thu thập trong nghiên cứu đảm bảo chính xác, trung thực và được Bộ môn - Khoa Thận và Lọc máu, Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

BN nghiên cứu có độ tuổi trung bình là $38,49 \pm 11,10$ (năm). Nam giới chiếm ưu thế (76,5%). BMI trung bình là $20,75 \pm 2,83$ kg/m². Nhóm BN nghiên cứu có mức lọc cầu thận thận hiển trung bình là 57,19 mL/phút. Đa số các BN sử dụng Tacrolimus trong phác đồ ức chế miễn dịch, với tỷ lệ 92,2%.

CHÀO MỪNG HỘI NGHỊ KHOA HỌC GHÉP TẠNG TOÀN QUỐC LẦN THỨ IX

2. Đặc điểm HLA-DSA sau ghép ở người bệnh có giảm chức năng thận trong 6 tháng đầu theo dõi

Bảng 1. Đặc điểm PRA sau ghép ở nhóm BN nghiên cứu theo sự xuất hiện HLA-DSA (n = 51).

Đặc điểm PRA sau ghép	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	
PRA (-)	11	21,6	
PRA (+)	PRA (+) + HLA-DSA (-)	23	45,1
	PRA (+) + HLA-DSA (+)	17	33,3

Trong nhóm PRA (+), có 17 BN xuất hiện HLA-DSA (+) (33,3%), 23 BN (45,1%) có HLA-DSA (-).

Bảng 2. Đặc điểm HLA-DSA (+) theo từng phân lớp (n = 17).

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	
HLA-DSA (+)	Lớp I (HLA-A, B)	5	29,4
	Lớp II (HLA-DR)	8	47,1
	Lớp I + II	4	23,5

Trong 17 BN xuất hiện HLA-DSA cho thấy DSA (+) chủ yếu với sự hiện diện của lớp II (70,6%).

Bảng 3. Đặc điểm HLA-DSA (+) theo MFI (n = 17).

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	
HLA-DSA (+)	MFI trung bình	1.442 (989 - 3539)	
	$MFI \leq 1.000$	4	23,5
	$1.000 < MFI \leq 3.000$	7	41,2
	$3.000 < MFI \leq 5.000$	5	29,4
	$MFI > 5.000$	1	5,9

HLA-DSA (+) với mức MFI trung bình là 1.442 (989 - 3.539). Kháng thể có MFI ở mức cao ($MFI > 5.000$) chiếm tỷ lệ thấp (5,9%).

3. Mối liên quan giữa sự hình thành HLA-DSA sau ghép với một số yếu tố ở người bệnh có giảm chức năng thận trong 6 tháng đầu theo dõi

Bảng 4. Mối liên quan giữa sự hình thành HLA-DSA sau ghép với quan hệ huyết thống của cặp cho - nhận thận ghép và lịch sử truyền máu (n = 51) (sử dụng phép kiểm định Fisher's exact test).

Đặc điểm	HLA-DSA	Âm tính	Dương tính	OR, p
Quan hệ huyết thống (HT)	Khác HT	21 (58,3)	15 (41,7)	p > 0,05 OR = 1,4
	Cùng HT	2 (50)	2 (50)	
Truyền máu (TM)	Không TM	8 (50)	8 (50)	p > 0,05 OR = 0,6
	Có TM	15 (62,5)	9 (37,5)	

Kết quả chỉ ra rằng chưa thấy mối liên quan giữa sự hình thành HLA-DSA sau ghép với quan hệ huyết thống cặp cho - nhận thận ghép và lịch sử truyền máu với $p > 0,05$.

Bảng 5. Mối liên quan giữa sự hình thành HLA-DSA sau ghép với mức độ hòa hợp HLA và mức độ không hòa hợp HLA của cặp cho - nhận thận ghép (n = 51).

Mức độ	HLA-DSA	Âm tính	Dương tính	OR, p
Hòa hợp HLA	< 3/6	6 (37,5)	10 (62,5)	p < 0,05 ^a (OR = 0,247)
	≥ 3/6	17 (70,8)	7 (29,2)	
Không hòa hợp HLA	< 3/6	3 (50)	3 (50)	p > 0,05 ^b (OR = 0,7)
	≥ 3/6	20 (58,8)	14 (41,2)	

(a: Chi-square test; b: Fisher's exact test)

Sự xuất hiện HLA-DSA (+) ở nhóm BN có mức độ hòa hợp HLA < 3/6 với tỷ lệ cao hơn nhóm có mức độ hòa hợp HLA ≥ 3/6 (tương ứng tỷ lệ 62,5% và 29,3%, $p < 0,05$).

CHÀO MỪNG HỘI NGHỊ KHOA HỌC GHÉP TẠNG TOÀN QUỐC LẦN THỨ IX

Bảng 6. Mối liên quan giữa sự hình thành HLA-DSA (+) và sự xuất hiện protein niệu sau ghép tại các thời điểm theo dõi (n = 51).

Protein niệu		HLA-DSA (+) (n = 17)	HLA-DSA (-) (n = 34)	p
Tháng thứ nhất	Âm tính	10 (58,8)	31 (91,2)	< 0,05 ^a
	Dương tính	7 (41,2)	3 (8,8)	
Tháng thứ 3	Âm tính	16 (94,1)	33 (97,1)	> 0,05 ^a
	Dương tính	1 (5,9)	1 (2,9)	
Tháng thứ 6	Âm tính	13 (76,5)	33 (97,1)	< 0,05 ^a
	Dương tính	4 (23,5)	1 (2,9)	
Xuất hiện protein niệu	Có	11 (64,7)	5 (14,7)	< 0,001 ^b
	Không	6 (35,3)	29 (85,3)	

(a: Fisher's exact test; b: Chi-square test)

Kết quả nghiên cứu chỉ ra ở thời điểm tháng thứ nhất và tháng thứ 6 sau ghép, sự xuất hiện protein niệu ở nhóm BN có HLA-DSA (+) cao hơn nhóm BN có HLA-DSA (-), sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$.

Bảng 7. Hồi quy logistic một số yếu tố liên quan đến sự hình thành HLA-DSA (+) sau ghép ở người bệnh giảm chức năng thận trong 6 tháng đầu theo dõi (n = 51).

Yếu tố	OR	95%CI	p
Mức lọc cầu thận hiện	1,06	0,90 - 1,24	> 0,05 ^a
Xuất hiện protein niệu sau ghép	22,25	2,03 - 243,82	< 0,05 ^a
Tacrolimus T6 < 6 ng/mL	0,75	0,07 - 7,77	> 0,05 ^a
Truyền máu (trước và/hoặc trong, sau ghép)	0,56	0,07 - 4,52	> 0,05 ^a
Hòa hợp HLA < 3/6	1,59	0,17 - 14,53	> 0,05 ^a

(a: Multivariate Logistic Regression)

Phân tích hồi quy đa biến tìm hiểu mối liên quan giữa một số yếu tố đến sự hình thành HLA-DSA (+) sau ghép, chúng tôi thấy sự xuất hiện protein niệu sau ghép có liên quan tới sự hình thành HLA-DSA (+). Cụ thể, nguy cơ xuất hiện protein niệu sau ghép ở nhóm BN có HLA-DSA (+) cao gấp 22 lần so với nhóm HLA-DAS (-) (OR = 22,25; p < 0,05).

Một số yếu tố khác như mức lọc cầu thận thận hiển, nồng độ Tacrolimus tháng thứ 6 < 6 ng/mL, lịch sử truyền máu, mức độ hòa hợp HLA < 3/6, chưa thấy mối liên quan với sự hình thành HLA-DSA (+) (p > 0,05).

BÀN LUẬN

Sự hình thành HLA-DSA sau ghép đã được chứng minh là nguyên nhân

chủ yếu dẫn tới mất chức năng mảnh ghép trong nhiều nghiên cứu gần đây ở cả ghép thận và ghép các tạng đặc khác. Sau ghép, người bệnh phải đối mặt với rất nhiều yếu tố bất lợi như tình trạng nhiễm virus, thải ghép qua trung gian tế bào, sự không hòa hợp HLA, ức chế miễn dịch chưa đầy đủ... Tất cả những yếu tố này dẫn tới hậu quả là cơ thể sản xuất kháng thể kháng HLA đặc hiệu của người cho chống lại tạng ghép. Có 33,3% BN được ghi nhận xuất hiện HLA-DSA (+) (17/51 BN) (Bảng 1). Chúng tôi nhận thấy rằng, tỷ lệ xuất hiện HLA-DSA (+) sau ghép ở các nghiên cứu là khác nhau do đối tượng lựa chọn vào nghiên cứu khác nhau, thời điểm tầm soát PRA sau ghép khác nhau.

Bảng 8. Tỷ lệ xuất hiện HLA-DSA (+) ở người bệnh sau ghép thận trong các nghiên cứu.

Tác giả	Năm	Thời gian khảo sát PRA sau ghép	Tỷ lệ HLA - DSA (+)
Worthington J và CS [4]	2003		50,9
Hoshino J và CS [5]	2012	6 tháng	17
		1 năm	41
		2 năm	57
Devos JM và CS [6]	2014	Trung bình 6,1 tháng	24
Chúng tôi	2021	Trong 6 tháng đầu	33,3

Kết quả nghiên cứu ở bảng 2 chỉ ra rằng: HLA-DSA (+) có mặt lớp II lên đến 70,6%. Kết quả tương tự Alagoz S và CS (2019): HLA - DSA (+) có mặt lớp II là 75% [7].

Các kháng thể kháng HLA đặc hiệu ở người cho có mức MFI trung bình là 1.442. Tỷ lệ BN có MFI ở mức cao (MFI > 5.000) chỉ chiếm 5,9% (Bảng 3). Nghiên cứu của Kwon H và CS (2019) cho thấy HLA-DSA (+) với mức MFI ≥ 5.000 là yếu tố có ý nghĩa duy nhất ảnh hưởng đến nguy cơ thải ghép qua trung gian kháng thể (OR = 2,63; CI: 1,00 - 6,98; p = 0,05) [8].

Quan hệ huyết thống của cặp cho - nhận thận và lịch sử truyền máu chưa có mối liên quan với sự hình thành HLA-DSA sau ghép với p > 0,05 (Bảng 4). Năm 2020, khi nghiên cứu về vai trò của truyền máu tác động tới thận ghép, Jalalomuhali M và CS chỉ ra truyền máu ở những người bệnh ghép thận trong vòng 1 tuần đầu sau phẫu thuật là an toàn trong điều kiện ức chế miễn dịch mạnh [9].

Kết quả nghiên cứu ở bảng 5 cho thấy nhóm BN hòa hợp HLA < 3/6 có tỷ lệ xuất hiện HLA-DSA (+) cao hơn nhóm BN hòa hợp HLA $\geq 3/6$, sự khác biệt có ý nghĩa với p < 0,05. Alagoz S và CS (2019) nghiên cứu sự hình thành HLA-DSA ở BN sau ghép thận nhận thấy số HLA-A, B và HLA-DR không tương hợp ở nhóm xuất hiện HLA-DSA (+) đều cao hơn nhóm HLA-DSA (-) [7].

Khi phân tích mối liên quan giữa sự xuất hiện HLA-DSA (+) và protein niệu sau ghép (Bảng 6) chúng tôi ghi

nhận kết quả sự xuất hiện protein niệu sau ghép tại các thời điểm cụ thể trong 6 tháng đầu sau ghép ở nhóm HLA-DSA (+) đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm HLA-DSA (-), với p < 0,05. Khi phân tích hồi quy logistic một số yếu tố liên quan tới sự xuất hiện HLA-DSA (+) sau ghép (Bảng 7), chúng tôi thấy sự xuất hiện protein niệu sau ghép tại các thời điểm theo dõi liên quan tới sự xuất hiện HLA-DSA (+) (OR = 22,25; p < 0,05). Rusai K và CS (2016) nghiên cứu trên đối tượng ghép là trẻ em cho thấy sự xuất hiện protein niệu ở nhóm BN có HLA-DSA (+) cao hơn so với nhóm BN có HLA-DSA (-) (p < 0,05) [10].

KẾT LUẬN

Nghiên cứu HLA-DSA mới hình thành sau ghép ở 51 BN có giảm chức năng thận trong 6 tháng đầu theo dõi, chúng tôi thấy tỷ lệ người bệnh có HLA-DSA (+) là 33,3% (chủ yếu có sự hiện hiện của kháng thể lớp II). Mức MFI trung bình của các kháng thể kháng HLA đặc hiệu người cho là 1.442, đa số BN có MFI < 3.000; mức MFI > 5.000 chỉ chiếm tỷ lệ thấp (5,9%). Mức độ hòa hợp HLA thấp (< 3/6) của cặp cho - nhận thận ghép và sự xuất hiện protein niệu sau ghép có liên quan đến sự hình thành HLA-DSA (+) (p < 0,05).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Smith JD, Banner NR, Hamour IM, et al. De novo donor HLA-specific antibodies after heart transplantation are an independent predictor of poor patient survival. *Am J Transplant.* 2011; 11(2):312-319.
2. Tikkanen JM, Singer LG, Kim SJ, et al. De Novo DQ donor-specific antibodies are associated with chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194(5):596-606.
3. Zhang R. Donor-specific antibodies in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; 13(1):182-192.
4. Worthington JE, Martin S, Al-Husseini DM, et al. Posttransplantation production of donor HLA-specific antibodies as a predictor of renal transplant outcome. *Transplantation.* 2003; 75(7):1034-40.
5. Hoshino J, Kaneku H, Everly MJ, et al. Using donor-specific antibodies to monitor the need for immunosuppression. *Transplantation.* 2012; 93(11):1173-1178.
6. Devos JM, Gaber AO, Teeter LD, et al. Intermediate-term graft loss after renal transplantation is associated with both donor-specific antibody and acute rejection. *Transplantation.* 2014; 97(5):534-540.
7. Alagoz S and Seyahi N. Frequency of human leukocyte antigens and donor specific antibodies in long-term living donor kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2019; 51(7):2302-2307.
8. Kwon H, Kim YH, Kim JY, et al. The results of HLA-incompatible kidney transplantation according to pre-transplant crossmatch tests: Donor-specific antibody as a prominent predictor of acute rejection. *Clin Transplant.* 2019; 33(5):e13533.
9. Jalalonmuhali M, Carroll RP, Tsiopelas E, et al. Development of de novo HLA donor specific antibodies (HLA-DSA), HLA antibodies (HLA-Ab) and allograft rejection post blood transfusion in kidney transplant recipients. *Hum Immunol.* 2020; 81(7): 323-329.
10. Rusai K, Dworak J, Potemkina A, et al. Donor-specific HLA antibodies and graft function in kidney-transplanted children - the Vienna cohort. *Pediatr Transplantation.* 2016; 20:507-514.