

ẢNH HƯỞNG CỦA MỨC ĐỘ HÒA HỢP HLA ĐẾN CHỨC NĂNG THẬN GHÉP SAU GHÉP 2 NĂM

Hà Phan Hải An*; Nguyễn Mạnh Tường**
Trần Minh Tuấn**; Nguyễn Thị Thủy**

TÓM TẮT

Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc trên 90 bệnh nhân (BN) được ghép thận từ người cho sống và người cho chết não có mức độ hòa hợp HLA khác nhau, sử dụng phác đồ điều trị ức chế miễn dịch duy trì 3 thuốc nhằm đánh giá tình trạng chức năng thận sau ghép 2 năm. Đánh giá chức năng thận thông qua chỉ số creatinin máu, định lượng 3 tháng/lần kể từ ngày ghép. *Kết quả:* sau ghép 1 tháng, 12 tháng, 24 tháng, creatinin máu ở nhóm BN có hòa hợp kháng nguyên class I không khác biệt có ý nghĩa so với BN có hòa hợp cả class I và II (tương ứng $133,6 \pm 46,8$ so với $122,1 \pm 29,3$; $132,0 \pm 20,9$ so với $129,2 \pm 49,3$ và $110,0 \pm 11,5$ so với $126,1 \pm 29,8$ $\mu\text{mol/l}$; $p > 0,05$). Chưa có khác biệt về tình trạng chức năng thận ghép ở BN nhận thận có mức độ hòa hợp HLA khác nhau sau ghép 2 năm.

* Từ khóa: Ghép thận; Hòa hợp HLA.

IMPACT OF DEGREE OF HLA MATCHING ON GRAFT FUNCTION AFTER 2 YEARS KIDNEY TRANSPLANTATION

SUMMARY

Prospective & observational study was conducted on 83 kidney recipients from living and brain-dead donors to assess graft function in kidney recipients with different degree of HLA matching after 2 years transplantation. All patients had triple regimen of maintenance immunosuppressive drugs. Graft function was assessed by using serum creatinin, which was measured every 3 months from the moment of transplantation. Results: The serum creatinin of groups of patients with HLA class I matching versus HLA class I and II matching at 3 months, 12 months and 24 months after transplantation was 136.6 ± 46.8 vs 121.0 ± 21.6 ; 132.0 ± 20.9 vs 129.2 ± 49.3 ; and 110.0 ± 11.5 vs 122.1 ± 27.2 $\mu\text{mol/l}$; $p > 0.05$. The graft function of kidney recipients with different degree of HLA matching was similar after 2 years transplantation.

* *Key words: Kidney transplantation; HLA matching.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hòa hợp HLA là một trong những yêu cầu trong ghép thận để đảm bảo chức năng tạng ghép được bảo tồn dài hạn. Trước đây, kháng nguyên HLA tương thích là điều kiện để thực hiện cấy ghép, do phân tử HLA hạn

chế đáp ứng của tế bào T, nhưng lại làm tăng phản ứng chống lại vật lạ. Tuy nhiên, với tình trạng khan hiếm tạng hiện nay, người ta đã phải thực hiện ghép thận cho những người không có tương thích HLA. Với sự ra đời của các thuốc ức chế miễn dịch mới,

*Trường Đại học Y Hà nội

** Bệnh viện Việt Đức

Phản biện khoa học: GS. TS. Lê Trung Hải

PGS. TS. Hoàng Trung Vinh

kết quả ghép thận ngày càng được cải thiện. Nhiều tác giả nghiên cứu nhận thấy kết quả ghép thận ở nhóm BN có HLA không tương thích cũng đạt mức tương tự như ở BN có HLA tương thích.

Từ khi phát hiện ra sự hòa hợp mô có tác động đến thành công sau ghép thận thông qua kinh nghiệm về ca ghép thận từ người cho sống đầu tiên trên một cặp anh em sinh đôi cùng trứng, nhiều nghiên cứu chứng minh có mối tương quan chặt chẽ giữa mức độ hòa hợp HLA với thận ghép sống sót. Nhiều nghiên cứu ở châu Âu xem xét lại kết quả ghép thận trong vòng 2 thập niên từ 1985 đến 2004 nhận thấy: có mối liên quan rõ rệt giữa số lượng kháng nguyên HLA không tương thích với tỷ lệ sống sót của tạng ghép cũng như với số đợt thải ghép.

Ở Việt Nam, ghép thận vẫn còn là một trong những phương pháp điều trị thận suy có giá thành cao và khó thực hiện, do rất hiếm nguồn tạng. Do vậy, việc bảo tồn chức năng thận ghép dài hạn là một trong những mong muốn hàng đầu của người bệnh và nhân viên y tế. Ngoài ra, việc giảm thiểu các tác dụng phụ do sử dụng thuốc ức chế miễn dịch dài hạn, giảm chi phí điều trị cũng là vấn đề đáng quan tâm. Để có thể đạt được những mong đợi như vậy, hòa hợp HLA vẫn được xem là yếu tố quan trọng. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá tình trạng chức năng thận sau ghép 2 năm dựa vào nồng độ creatinin máu ở BN được ghép thận từ người cho sống hoặc chết não có mức độ hòa hợp HLA khác nhau, từ đó phân nào nhận định vai trò hòa hợp HLA đối với kết quả ghép thận dài hạn.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

90 BN được ghép thận lần đầu từ người cho sống và người cho chết não.

2. Phương pháp nghiên cứu.

Tiến cứu, theo dõi dọc.

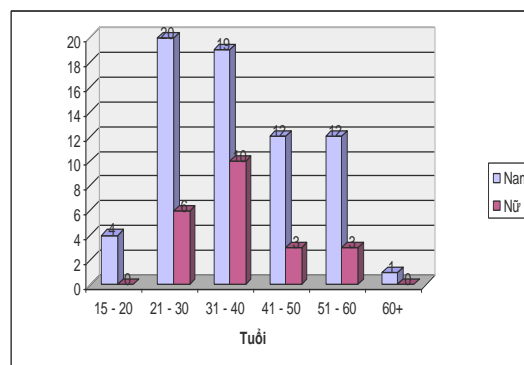
BN ghép thận được sử dụng phác đồ ức chế miễn dịch, gồm 3 thuốc prednisolon, ức chế calcineurin và mycophenolate mofetil; theo dõi định kỳ trong vòng 2 năm kể từ ngày ghép.

Ghi lại các chỉ số hòa hợp HLA-A, HLA-B và HLA-DR trước ghép, xét nghiệm ure, creatinin máu định kỳ 3 tháng/lần kể từ ngày ghép.

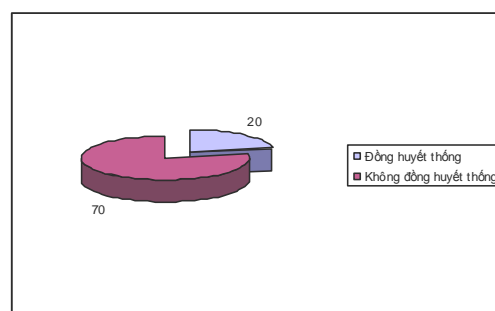
Xử lý số liệu bằng chương trình SPSS 16.0, sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Độ tuổi trung bình của BN nghiên cứu $36,1 \pm 11,3$.



Biểu đồ 1: Phân bố về tuổi và giới của nhóm BN nghiên cứu.



Biểu đồ 2: Nguồn tạng ghép.

Hầu hết BN đều ở độ tuổi lao động (từ 21 - 60 tuổi), nam chiếm đa số. Nguồn tạng ghép chủ yếu từ người cho không cùng huyết thống.

Bảng 1: Mức độ hòa hợp HLA.

NGUỒN TẠNG	SỐ KHÁNG NGUYÊN HLA TƯƠNG THÍCH							TỔNG
	0	1	2	3	4	5	6	
Đồng huyết thống, (n = 20), n (%)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	12 (60)	7 (35)	0 (0)	0 (0)	20(100)
Không đồng huyết thống (n = 70), n (%)	10 (14,3)	15 (21,4)	19 (27.2)	17 (24.3)	8 (11,4)	0 (0)	1 (1,4)	70 (100)
Tổng	10	16	19	29	15	0	1	90

Bảng 2: Hòa hợp kháng nguyên HLA theo class.

HLA	HLA class I					HLA class II		
Số kháng nguyên hòa hợp	0	1	2	3	4	0	1	2
Số BN	23	22	35	9	1	19	58	13
Mức độ hòa hợp	Không hợp HLA		Chỉ hợp HLA class I		Hợp HLA class I và II		Chỉ hợp HLA class II	
Số BN	10		9		58		13	

Nhóm BN hoàn toàn không hòa hợp kháng nguyên HLA hoặc chỉ hòa hợp kháng nguyên HLA class II mới theo dõi được 18 tháng, 2 nhóm còn lại theo dõi sau ghép 2 năm.

Bảng 3: Kết quả theo dõi ure huyết thanh.

ĐỘ HOÀ HỢP		SAU GHÉP 1 THÁNG	SAU GHÉP 6 THÁNG	SAU GHÉP 12 THÁNG	SAU GHÉP 18 THÁNG	SAU GHÉP 24 THÁNG
Không	Ure, (trung bình ± SD mmo/l)	7,98 ± 2,07	6,93 ± 4,05	10,73 ± 6,59	11,87 ± 9,31	-
Chỉ class I		9,56 ± 3,64	6,73 ± 1,64	7,00 ± 1,24	7,80 ± 3,14	5,67 ± 3,79*
Chỉ class II		7,68 ± 2,2	6,17 ± 1,96	6,13 ± 2,66	4,86 ± 0,88	-
Cả class I và II		7,55 ± 1,91	6,52 ± 1,64	7,45 ± 5,25	8,23 ± 6,01	6,32 ± 1,41*

(* p > 0,05)

Bảng 4: Kết quả theo dõi creatinin huyết thanh.

ĐỘ HOÀ HỢP		SAU GHÉP 1 THÁNG	SAU GHÉP 6 THÁNG	SAU GHÉP 12 THÁNG	SAU GHÉP 18 THÁNG	SAU GHÉP 24 THÁNG
Không	Creatinine huyết thanh, ($\mu\text{mol/l}$)	119,10 \pm 20,34	121,25 \pm 34,87	163,00 \pm 77,95	341,67 \pm 383,99	-
Chỉ class I		133,63 \pm 46,79	136,0 \pm 22,94	132,0 \pm 20,9	131,25 \pm 20,19	110,00 \pm 11,53*
Chỉ class II		114,39 \pm 26,29	113,73 \pm 27,20	111,88 \pm 39,51	95,80 \pm 14,36	-
Cả class I và II		122,08 \pm 29,32	120,80 \pm 25,60	129,16 \pm 49,30	182,37 \pm 243,51	126,08 \pm 29,78*

(* $p > 0,05$)

Cho đến thời điểm 2 năm sau ghép, chưa thấy sự khác biệt rõ rệt về những chỉ số này giữa các nhóm.

Bảng 5: BN mất chức năng thận ghép trong vòng 2 năm.

TÌNH TRẠNG CHỨC NĂNG THẬN	n = 90		% CỦA NHÓM
Chức năng ổn định, n (%)	88 (97,78)		
- Nhóm có hòa hợp ít nhất 01 kháng nguyên HLA (n = 80)		79	98,75
- Nhóm hoàn toàn không hòa hợp kháng nguyên HLA (n = 10)		9	90,0
Mất chức năng	2 (2,22)		
- Nhóm có hòa hợp ít nhất 01 kháng nguyên HLA (n = 80)		1	1,25
- Nhóm hoàn toàn không hòa hợp kháng nguyên HLA (n = 10)		1	10,0

Trong thời gian theo dõi, 2/90 BN (2,2%) mất chức năng thận ghép.

BÀN LUẬN

BN trong nhóm nghiên cứu chủ yếu ở lứa tuổi trẻ và nguồn thận chủ yếu từ người cho sống không cùng huyết thống. Điều này khá phổ biến ở các nước đang phát triển. Ngược lại, ở các nước phát triển, nguồn tạng chủ yếu lấy từ người cho không còn sống, thậm chí từ người cho đã ngừng tim. Việc tuyên truyền hiến tạng ở các nước phát

triển được tiến hành từ lâu và đưa vào hệ thống chung của quốc gia. Ở nước ta, hiến tạng chưa phải phổ biến trong cộng đồng, đặc biệt, hiến tạng sau khi chết. Do tạng ghép được lấy từ nguồn cho không cùng huyết thống, mức độ hòa hợp HLA rất đa dạng, từ mức tất cả kháng nguyên đều không hòa hợp cho đến không có kháng nguyên nào hòa hợp.

Từ những năm 90 của thế kỷ XX, Reisaeter AV & CS nghiên cứu 655 BN ghép thận và nhận thấy: hòa hợp HLA-DR ảnh hưởng lớn đến tỷ lệ thận ghép còn chức năng. Khi hòa hợp các locus HLA-DR, tỷ lệ thận ghép còn chức năng sau 1 năm là 90%, trong khi đó, nếu có 1 hoặc 2 kháng nguyên HLA-DR không hòa hợp, tỷ lệ này chỉ là 82% và 73%. Số kháng nguyên HLA-DR không hòa hợp càng nhiều, số đợt thải ghép cấp càng tăng.

Tuy sự không hòa hợp HLA có ảnh hưởng đến kết quả ghép thận về sau, nhưng vai trò của từng class A, B hay DR lại không hoàn toàn giống nhau. Hòa hợp HLA-A và/hoặc HLA-B dường như không ảnh hưởng đến tỷ lệ thận ghép còn chức năng hay số đợt thải ghép cấp [1]. Takemoto S và CS phân tích kết quả thu được sau khi áp dụng chương trình phân phối tạng lấy từ người cho không còn sống của Mạng lưới chia sẻ tạng Hoa Kỳ trong 12 năm, BN được ghép thận có tương thích HLA đạt tỷ lệ sống sau 10 năm cao hơn có ý nghĩa so với người không tương thích HLA [2]. Khi so sánh kết quả ghép thận những năm 1985 - 1994 với giai đoạn 1995 - 2004, mặc dù thời gian sống của thận ghép có cải thiện theo thời gian, nhóm nghiên cứu của Opelz G vẫn nhận thấy tình trạng hòa hợp HLA ảnh hưởng khá mạnh đến tỷ lệ sống của thận ghép cũng như lên tần suất thải ghép cấp [3]. Nghiên cứu của JP Robert trên 32.609 BN được ghép thận, không hòa hợp HLA-A và/hoặc HLA-B ảnh hưởng không có ý nghĩa đến tỷ lệ mất chức năng thận ghép hay số đợt thải ghép cấp trong 6 tháng đầu tiên sau ghép. Ngược lại, sự không hòa hợp HLA-DR lại làm tăng một phần những con

số này [4]. Gần đây nhất, báo cáo trong Hội nghị thường niên thứ 9 của Hiệp hội Phẫu thuật Ghép tạng Hoa Kỳ năm 2009, Locke J đã phân tích kết quả ghép thận từ người cho sống trên 76.346 BN giai đoạn từ 1990 - 2007 và nhận thấy việc tăng số kháng nguyên HLA không hòa hợp không có tương quan với giảm tỷ lệ mất chức năng thận ghép. Do vậy, các nhà nghiên cứu khuyến cáo không cần coi hòa hợp kháng nguyên HLA như là một tiêu chí bắt buộc trong lựa chọn người cho và người nhận [5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tình trạng chức năng thận ghép ở các nhóm có mức độ hòa hợp HLA khác biệt chưa rõ rệt, một phần do thời gian theo dõi chưa dài, số lượng BN còn ít. Bên cạnh đó, việc sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch mạnh hiện nay có thể làm giảm đợt thải ghép cấp và kéo dài thêm thời gian sống của tạng ghép, ngay cả đối với trường hợp không hòa hợp HLA. Điều này cho phép chúng ta xem xét việc mở rộng các tiêu chí lựa chọn người cho và người nhận thận, làm tăng số lượng BN được ghép trong điều kiện thiếu thốn tạng như hiện nay. Tuy nhiên, vẫn gặp 2 BN mất chức năng thận ghép trong vòng 2 năm sau ghép. Nguyên nhân là do nhiễm lao. Với các thuốc ức chế miễn dịch mạnh để duy trì tạng ghép, việc ức chế quá mức có thể là một trong những nguy cơ khiến BN dễ nhiễm trùng và làm ảnh hưởng đến tuổi thọ của thận ghép. Các nhà lâm sàng cũng cần lưu ý đến điều này khi lựa chọn thuốc và liều thuốc ức chế miễn dịch.

KẾT LUẬN

Ở thời điểm sau ghép từ 1 tháng đến 2 năm, với việc áp dụng phác đồ điều trị ức chế miễn dịch thường quy, gồm 3 loại thuốc hiện nay, chúng tôi chưa nhận thấy sự khác biệt rõ rệt về chỉ số ure và creatinin máu ở BN nhận thận có mức độ hòa hợp HLA khác nhau. Điều này có thể gợi ý cho các đơn vị ghép tạng xem xét việc mở rộng tiêu chí lựa chọn người cho và người nhận thận, nhằm tăng thêm số BN được ghép. Tuy nhiên, cần có nghiên cứu sâu với số lượng BN đủ lớn để có thể nhận thấy rõ hơn ảnh hưởng của HLA đến kết quả ghép thận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Reisaeter AV, Leivestad T, Vartdal F, Spurkland A, Fauchald P, Brekke IB, Thorsby E.* A strong impact of matching for a limited number of HLA-DR antigens on graft survival and rejection episodes: a single-center study of first cadaveric kidneys to nonsensitized recipients. *Transplantation.* 1998, 66 (4), p.523.
2. *Takemoto SK, Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM.* Twelve years' experience with national sharing of HLA-matched cadaveric kidneys for transplantation. *NEJM.* 2000, 343, pp.1078-1084.
3. *Opelz G, Döhler BSO.* Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades. *Transplantation.* 2007, 84 (2), p.137.
4. *Roberts JP, Wolfe RA, Bragg-Gresham JL, Rush SH, Wynn JJ, Distant DA, Ashby VB, Held PJ, Port FK.* Effect of changing the priority for HLA matching on the rates and outcomes of kidney transplantation in minority groups. *NEJM.* 2004, Vol 350, No 6, pp.545-551.
5. *Renal & Urology News.* Issue March 2009. <http://www.renalandurologynews.com/degree-of-hla-mismatch-may-not-matter>.

