

ГАЛЕКТИН-3 У РЕЦИПИЕНТОВ С ДИСФУНКЦИЕЙ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ: АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ

Д.А. Великий¹, С.О. Шарапченко¹, О.Е. Гичкун^{1, 2}, Е.С. Столяревич¹, Д.А. Сайдулаев¹,
М.А. Особливая¹, А.А. Мамедова¹, О.П. Шевченко^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Одной из актуальных задач современной трансплантологии остается поиск методов малоинвазивной диагностики осложнений, возникающих у реципиентов после трансплантации солидных органов. Профибrogенный фактор галектин-3 относится к числу потенциальных индикаторов таких осложнений. Предполагается возможность его участия в процессах регуляции при физиологических и патологических состояниях, особое значение галектин-3 имеет при развитии заболеваний, связанных с хроническим воспалением и фиброзом. **Цель:** оценка прогностической значимости галектина-3, определяемого в сыворотке крови реципиентов, при патологии трансплантированной почки. **Материалы и методы.** В исследование включены 138 реципиентов почки в возрасте от 5 до 68 лет и группа здоровых лиц ($n = 11$). Определение уровня галектина-3 осуществлялось в сыворотке крови реципиентов иммуноферментным методом. **Результаты.** Среди реципиентов почки у 91 пациента была выявлена дисфункция трансплантированной почки по лабораторным и клиническим данным, что послужило показанием к выполнению биопсии трансплантата с морфологическим исследованием образцов. У реципиентов почки уровень галектина-3 достоверно отличался и был выше, чем у здоровых лиц, $p = 0,017$; не коррелировал с большинством параметров анализа крови, однако имела место обратная корреляция с СКФ трансплантата ($r = -0,174$; $p = 0,043$). Уровень галектина-3 не зависел от концентрации такролимуса в крови реципиентов. У реципиентов почки с дисфункцией трансплантата при сравнении с реципиентами без таковой имели место значимо более высокие уровни галектина-3 ($p = 0,0003$). Сравнительный анализ достоверно показал более высокие уровни галектина-3 у реципиентов с ACR ($p = 0,005$), AMR ($p = 0,016$) и CNI-нефротоксичностью ($p = 0,006$) в сравнении с реципиентами без дисфункции. Отмечена тенденция более высокого уровня галектина-3 у реципиентов с признаками нефротоксичности ингибиторов кальциневрина по сравнению с реципиентами с дисфункцией трансплантата другой этиологии ($p = 0,08$). У реципиентов почки с уровнем галектина-3, превышающим рассчитанное пороговое значение 7,63 нг/мл, риск развития хронической дисфункции трансплантата и/или потребности в гемодиализе в 2,89 раза выше по сравнению с остальными реципиентами почки ($RR = 2,89 \pm 0,46$ [95% ДИ 1,17–7,11]) при показателях чувствительности 76,2% и специфичности 56,1% теста. **Заключение.** Пороговый уровень галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки может рассматриваться в качестве прогностического индикатора в отношении развития неблагоприятного исхода состояния трансплантата (хроническая дисфункция трансплантата и/или потребность в заместительной почечной терапии).

Ключевые слова: галектин-3, трансплантация почки, патология трансплантата, неинвазивная диагностика.

Для корреспонденции: Шарапченко Софья Олеговна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 193-87-62. E-mail: Nyashka1512@yandex.ru

Corresponding author: Sofia Sharapchenko. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 193-87-62. E-mail: Nyashka1512@yandex.ru

GALECTIN-3 IN RECIPIENTS WITH KIDNEY GRAFT DYSFUNCTION: ANALYSIS OF PREDICTIVE SIGNIFICANCE

D.A. Velikiy¹, S.O. Sharapchenko¹, O.E. Gichkun^{1, 2}, E.S. Stolyarevich¹, D.A. Saydulaev¹, M.A. Osoblivaya¹, A.A. Mamedova¹, O.P. Shevchenko^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

One of the most pressing issues in contemporary transplantology is the ongoing search for less invasive methods that would identify potential complications that recipients of solid organ transplants may encounter. Profibrogenic factor galectin-3 (Gal-3) is a potential marker of such complications. It is presumed that it may be involved in regulatory processes in both physiological and pathological conditions; Gal-3 is of particular importance in diseases associated with chronic inflammation and fibrosis. **Objective:** to assess the predictive significance of Gal-3, determined in the recipients' serum, in the pathology of a transplanted kidney. **Materials and methods.** The study included 138 kidney recipients aged from 5 to 68 years and a group of healthy individuals (n = 11). Recipients' serum Gal-3 levels were measured by immunoenzymatic method. **Results.** Among the kidney recipients, 91 patients had kidney graft dysfunction according to laboratory and clinical data, which served as an indication to perform a graft biopsy with morphologic examination of the samples. In kidney recipients, Gal-3 levels were significantly different and higher than in healthy individuals, $p = 0.017$; it did not correlate with most blood test parameters, but there was an inverse correlation with graft glomerular filtration rate (GFR) ($r = -0.174$; $p = 0.043$). Recipients' Gal-3 levels were independent of their tacrolimus blood levels. Kidney recipients with graft dysfunction had considerably higher Gal-3 levels ($p = 0.0003$) compared to those without. Comparative analysis significantly showed higher Gal-3 concentrations in recipients with acute cellular rejection (ACR, $p = 0.005$), antibody-mediated rejection (AMR, $p = 0.016$) and calcineurin inhibitor (CNI) nephrotoxicity ($p = 0.006$) compared to recipients without dysfunction. Recipients with signs of CNI nephrotoxicity tended to have higher Gal-3 levels when compared to recipients with graft dysfunction of other etiology ($p = 0.08$). Kidney recipients with Gal-3 levels above the calculated threshold value of 7.63 ng/mL had a 2.89-fold higher risk of developing chronic graft dysfunction and/or requiring hemodialysis compared with the rest of the kidney recipients (RR = 2.89 ± 0.46 [95% CI 1.17–7.11]), with 76.2% sensitivity and 56.1% specificity of the test. **Conclusion.** The threshold serum Gal-3 level in kidney recipients can be considered a predictor of an unfavorable graft outcome (chronic graft dysfunction and/or a need for renal replacement therapy).

Keywords: galectin-3, kidney transplantation, graft disease, non-invasive diagnosis.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) – необратимое и прогрессирующее заболевание, приводящее к развитию терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений, которые являются причиной значительной смертности населения [1]. Пациентам с терминальной стадией ХБП требуется заместительная почечная терапия посредством гемодиализа, перитонеального диализа или трансплантации почки. Несмотря на то что уровень смертности среди диализных пациентов за последние десятилетия снизился [2, 3], он по-прежнему остается более высоким по сравнению с общей популяцией [4]. Трансплантация почки (ТП) является наиболее предпочтительным методом лечения пациентов с терминальной стадией ХБП, поскольку позволяет достичь более высокого уровня выживаемости и качества жизни, а также снизить количество сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, трансплантация

почки имеет более низкую стоимость, чем проведение процедур диализа [5–7].

В настоящее время диагностика и верификация посттрансплантационных осложнений у реципиентов почки проводится с помощью пункционной биопсии трансплантата. Показанием к проведению внеплановой биопсии являются клинические проявления уже развившейся дисфункции нефротрансплантата вследствие иммунного или иного повреждения. Кроме того, существует риск забора для исследования неинформативного участка ткани трансплантированной почки. Очевидно, что своевременная коррекция иммуносупрессивной терапии, позволяющая предотвратить развитие или снизить выраженность дисфункции нефротрансплантата, возможна при ранней малоинвазивной диагностике.

В связи с этим последние годы активно ведутся исследования в области поиска персонализированных методов малоинвазивной диагностики осложнений в посттрансплантационном периоде на основе анализа уровней молекулярных и генетических био-

маркеров, а также их сочетаний [8]. Малоинвазивная технология количественной оценки биомаркеров основана на измерении их концентрации в крови и других биологических средах. К числу таких биомаркеров относится профиброгенный фактор галектин-3, оказывающий множественные эффекты при физиологических и патологических процессах. Галектин-3 является β -галактозидсвязывающим белком с уникальной структурой полипептидных доменов, позволяющей взаимодействовать с белками углеводзависимым и независимым способами.

Галектин-3 стимулирует хемотаксис макрофагов и моноцитов, адгезию нейтрофилов и активацию провоспалительных факторов. Была показана роль галектина-3 при хронических воспалительных заболеваниях и фиброзировании тканей [9]. Имеются данные о связи изменения уровня галектина-3 в крови реципиентов солидных органов: сердца и легких [10, 11], печени [12], почек [13], с развитием посттрансплантационных осложнений. Оценка концентрации галектина-3 в крови реципиентов может быть полезна для совершенствования методов ранней диагностики патологии трансплантата.

Целью настоящей работы стала оценка прогностической значимости уровня галектина-3, определяемого в сыворотке крови реципиентов при патологии трансплантированной почки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 138 взрослых реципиентов почки, которым в период с 1999-го по 2022 год в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России была выполнена аллотрансплантация от родственного (РАТП) или посмертного (АТП) донора. В число отобранных реципиентов вошли: 91 – с признаками дисфункции трансплантата, потребовавшими проведения внеплановой пункционной биопсии; 47 – без признаков дисфункции трансплантата. Критериями развития дисфункции считались: рост уровня креатинина и мочевины, протеинурия. Группу сравнения составили 11 здоровых лиц, отобранных случайным образом и существенно не отличающихся по возрасту и гендерной принадлежности от реципиентов почки. На основании протокола ведения пациентов в НМИЦ ТИО и Национальных клинических рекомендаций Российского трансплантологического общества все реципиенты после ТП проходили плановые обследования, включавшие клиническую оценку состояния, общий и биохимический анализы крови и мочи, определение концентрации такролимуса в крови, биопсию трансплантата, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Определение концентрации галектина-3 проводилось в сыворотке венозной крови. Для этого образцы крови, собранные в одноразовые пробирки, центрифугировали, после чего сыворотку замораживали и

хранили при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Измерение концентрации галектина-3 осуществляли методом иммуноферментного анализа с использованием специфического набора реагентов (Human Galectin-3 ELISA Kit, RayBio®, USA) в соответствии с инструкцией. Забор образцов крови для анализа уровня галектина-3 производили в день взятия биопсии и других рутинных лабораторных исследований (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи).

Все реципиенты почки получали стандартную трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую комбинацию ингибиторов кальциневрина (такролимус, реже циклоспорин) в сочетании с микофенолатами и кортикостероидами, а также дополнительную медикаментозную терапию по показаниям.

Показанием к проведению пункционной биопсии была дисфункция почечного трансплантата, выражающаяся в повышении уровня креатинина в крови, как самом по себе, так и в сочетании с протеинурией, а также выраженное снижение СКФ.

Верификация патологии трансплантированной почки осуществлялась на основании данных морфологических исследований биопсийного материала в соответствии с Vanff-классификацией. Окрашивание срезов полученных образцов производилось гематоксилином, эозином, трихромом по Массону и периодической кислотой по Шиффу (PAS).

Были выделены следующие варианты патологии: острый канальцевый некроз раннего посттрансплантационного периода (ОКН), острое клеточное отторжение (англ. acute cellular rejection; ACR), активное гуморальное отторжение (англ. antibody mediated rejection, AMR), нефросклероз с признаками нефротоксичности ингибиторов кальциневрина, не связанный с иммунным ответом (англ. calcineurin inhibitors, CNI-нефросклероз), возвратный гломерулонефрит трансплантата (хронический гломерулонефрит). С учетом результатов морфологического исследования реципиентам проводилась коррекция иммуносупрессивной терапии.

Критериями неблагоприятного исхода состояния трансплантата считались развитие его хронической дисфункции на фоне неэффективности проводимой терапии либо потребность в заместительной почечной терапии (гемодиализе или перитонеальном диализе) в совокупности с минимизацией иммуносупрессивной терапии на период ожидания повторной трансплантации.

Показатель скорости клубочковой фильтрации (СКФ) трансплантата рассчитан с использованием СКД-ЕРІ-формулы, которая учитывает расу, пол, возраст и уровень креатинина в сыворотке крови.

Для сравнительного анализа независимых переменных применялись методы непараметрической статистики: U-критерий Манна–Уитни и корреляция

Спирмена. Групповые различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$. Прогностическая значимость уровня галектина-3 оценивалась с помощью ROC-анализа. Оптимальный пороговый уровень для прогноза высокого риска негативного исхода ТП определен с помощью индекса Юдена. Оценивались основные диагностические характеристики теста: относительный риск RR, границы доверительного интервала 95% ДИ, чувствительность Se, специфичность Sp. Для статистической обработки полученных данных применялся пакет программ «Statistica» v.13.0, StatSoftInc (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование вошли 138 реципиентов почки в возрасте от 5 до 68 лет, среди которых число мужчин – 68 (49,3%) – и женщин – 70 (50,7%) – значимо не различалось.

Основная доля пациентов (74,7%) перенесли аллотрансплантацию почки от посмертного донора (АТП), остальные 25,3% – от живого родственного (РАТП). Срок наблюдения реципиентов составлял от 2 до 4748 суток (медиана – 325 суток); 75% пациентов обследованы в отдаленные сроки (более 1 месяца с момента трансплантации). Основные характеристики группы реципиентов представлены в табл. 1.

Концентрация галектина-3 в сыворотке крови лиц, вошедших в исследование, варьировала в широких пределах – 5,8 [1,9; 17,8] нг/мл, достоверно не различалась у мужчин и женщин ($p = 0,77$), не коррелировала с возрастом ($r = -0,15$; $p = 0,14$).

Уровень галектина-3 у реципиентов почки достоверно отличался и был выше, чем у здоровых лиц,

$p = 0,017$. Сравнительный анализ концентрации галектина-3 у реципиентов родственной почки и почки от посмертного донора не выявил значимых различий ($p = 0,083$).

Отсутствовала значимая корреляция уровня галектина-3 со сроком (сутки), прошедшим с момента трансплантации ($r = 0,125$; $p = 0,24$); не было выявлено значимых различий концентрации галектина-3 у реципиентов почки в ранние (менее 30 суток) и отдаленные (более 30 суток) сроки после трансплантации ($p = 0,57$).

Изучена связь концентрации галектина-3 с основными показателями общего и биохимического анализа крови и мочи (табл. 2).

Корреляционный анализ показал отсутствие связи уровня галектина-3 с большинством параметров анализа крови, однако имела место прямая корреляция с уровнем креатинина ($r = 0,179$; $p = 0,039$) и обратная корреляция со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) трансплантата ($r = -0,174$; $p = 0,043$). Уровень галектина-3 не зависел от концентрации такролимуса в крови реципиентов.

Оценка связи содержания галектина-3 в сыворотке крови с показателями анализа мочи показала значимую прямую корреляцию с содержанием эритроцитов ($r = 0,176$; $p = 0,048$).

Из всех 138 включенных в исследование реципиентов на основании лабораторных и клинических данных 91 пациент был отнесен к группе «с дисфункцией трансплантата» и 47 обозначены как реципиенты «с нормальной функцией». Сравнительный анализ значений лабораторных показателей у реци-

Таблица 1

Основные характеристики реципиентов почки и здоровых лиц, вошедших в исследование
Basic characteristics of kidney recipients and healthy subjects included in the study

Параметр		Реципиенты почки	Здоровые лица
Количество, n		138	11
Пол, n (%)	мужской	68 (49,3%)	6 (55%)
	женский	70 (50,7%)	5 (45%)
Возраст, лет	диапазон значений	от 5 до 68	от 10 до 64
	медиана	37	44
	[интерквартильный размах]	[26; 48]	[29; 54]
Вид трансплантации, n (%)	от трупного донора (АТП)	101 (73%)	–
	от родственного донора (РАТП)	37 (27%)	
Функция трансплантата, n (%)	нормальная функция	47 (34%)	–
	признаки дисфункции	91 (66%)	
Длительность наблюдения, сут	диапазон значений	от 2 до 4748 325 [39; 1448]	–
	медиана		
	[интерквартильный размах]		
Срок после трансплантации, n (%)	ранний (до 1 месяца)	34 (25%)	–
	отдаленный (более 1 месяца)	104 (75%)	
Концентрация галектина-3, нг/мл	медиана	7,6	2,75
	[интерквартильный размах]	[1,9; 24,1]	[1,64; 3,11]

пиентов с дисфункцией трансплантата и без таковой показан в табл. 3.

У реципиентов почки с дисфункцией трансплантата при сравнении с реципиентами без таковой имели место значимо более высокие уровни креатинина и мочевины в крови, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и протеинурии ($p < 0,00001$). Сравнительный анализ содержания галектина-3 в сыворотке крови в данных группах также показал значимые различия ($p = 0,0003$).

Был проведен сравнительный анализ уровня галектина-3 в крови реципиентов почки с дисфункцией трансплантата различной природы и без таковой (рис. 1).

Установлено, что у реципиентов с острым клеточным ($n = 29$), активным гуморальным отторжением

($n = 35$) и CNI-нефросклерозом ($n = 10$) уровень галектина-3 достоверно выше, чем у реципиентов с нормальной функцией трансплантата ($p = 0,005$, $p = 0,016$ и $p = 0,006$ соответственно).

Значимых различий уровня галектина-3 при остром канальцевом некрозе ($n = 11$) и возвратном гломерулонефрите ($n = 6$) в сравнении с реципиентами без дисфункции трансплантата не установлено ($p = 0,056$ и $p = 0,083$ соответственно).

При сравнительном анализе уровня галектина-3 у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата в зависимости от природы патологии значимых различий не установлено, что может быть связано с небольшой выборкой пациентов. Однако отмечена тенденция более высокого уровня галектина-3 у реципиентов с признаками нефротоксичности ингибиторов кальциневрина по сравнению с реципиентами с дисфункцией трансплантата другой этиологии (рис. 2).

При этом в уровне классических параметров функции почек (креатинин, мочевина, протеинурия и СКФ) тенденции к различию у реципиентов с признаками нефротоксичности ингибиторов кальциневрина по сравнению с реципиентами с дисфункцией трансплантата другой этиологии не наблюдалось (табл. 4).

Среди реципиентов почки, у которых была верифицирована дисфункция трансплантата, у 21 пациента на длительных сроках наблюдения (13,6 [1,2; 48,3] мес.) отмечено развитие неблагоприятного исхода состояния трансплантата (хроническая дисфункция трансплантата и/или потребность в гемодиализе), у 57 пациентов функция трансплантата была сохранена.

Проведен сравнительный анализ уровня галектина-3 в крови реципиентов почки и СКФ, определенных за полгода (5,4 [1,8; 8,3] мес.) до наступления неблагоприятного исхода состояния трансплантата, с таковыми показателями у пациентов с сохранной функцией трансплантата (рис. 3).

Установлено, что исходный уровень галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки был достоверно выше у пациентов с развившейся хронической дисфункцией трансплантата и/или потребностью в гемодиализе по сравнению с реципиентами без тако-

Таблица 2

Корреляционный анализ уровня галектина-3 с показателями общего и биохимического анализа крови и мочи реципиентов почки
Correlation of Galectin-3 levels with complete blood count, biochemical tests and urinalysis indicators in kidney recipients

Параметр	Корреляция Спирмена (r)	Уровень значимости (p)
Общий анализ крови		
Гемоглобин (г/л)	$r = -0,023$	$p = 0,870$
Лейкоциты ($10^9/л$)	$r = -0,191$	$p = 0,185$
Тромбоциты ($10^9/л$)	$r = -0,164$	$p = 0,249$
Биохимический анализ крови		
Белок общий (г/л)	$r = -0,021$	$p = 0,083$
Креатинин (мкмоль/л)	$r = 0,179$	$p = 0,039$
Мочевина (ммоль/л)	$r = 0,169$	$p = 0,051$
АЛТ (Ед/л)	$r = 0,069$	$p = 0,476$
АСТ (Ед/л)	$r = -1,737$	$p = 0,083$
Специальный анализ		
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	$r = -0,174$	$p = 0,043$
Такролимус (нг/мл)	$r = -0,122$	$p = 0,183$
Анализ мочи		
Эритроциты (в п/зр.)	$r = 0,176$	$p = 0,048$
Лейкоциты (в п/зр.)	$r = 0,132$	$p = 0,139$
Протеинурия (г/л)	$r = 0,002$	$p = 0,982$

Таблица 3

Сравнительный анализ лабораторных показателей у реципиентов с дисфункцией трансплантата и без таковой
Comparative analysis of laboratory parameters in kidney recipients with and without graft dysfunction

Показатель	Нормальная функция	Дисфункция трансплантата	Уровень значимости
Креатинин, мкмоль/л	85,3 [69,9; 97,83]	214,9 [151,7; 363,8]	$p < 0,00001$
Мочевина, ммоль/л	7,4 [5,9; 8,5]	18,52 [12,8; 26,2]	$p < 0,00001$
Протеинурия, г/л	0,04 [0,03; 0,19]	0,14 [0,04; 0,40]	$p < 0,00001$
СКФ, мл/мин	81,5 [70,23; 102,9]	26,34 [14,3; 43,7]	$p < 0,00001$
Галектин-3, нг/мл	2,3 [0,06; 14,4]	8,75 [3,5; 28,5]	$p = 0,0003$

вых ($p = 0,037$). Исходные показатели СКФ в данных группах реципиентов не отличались.

Оценка прогностической значимости концентрации галектина-3 в сыворотке крови реципиентов

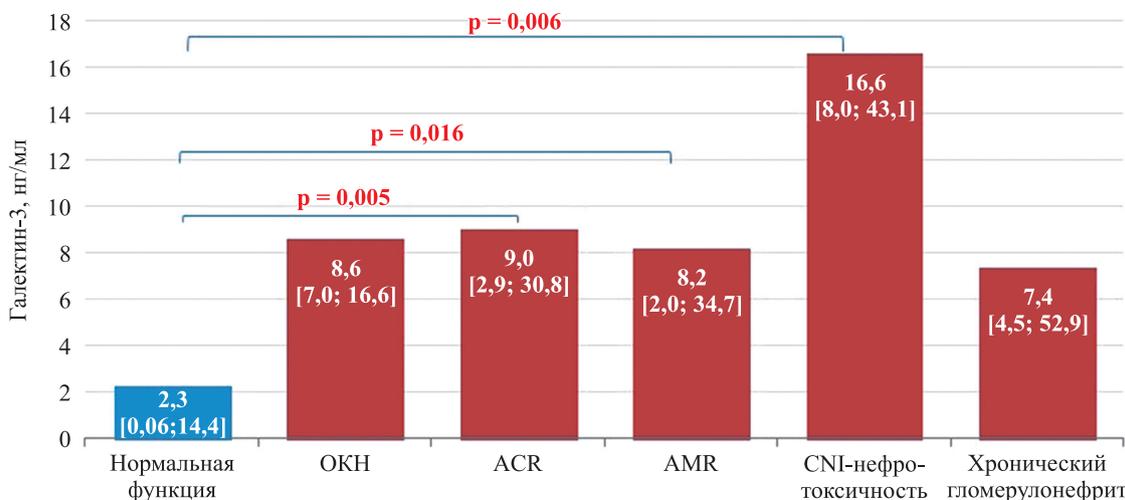


Рис. 1. Сравнительный анализ уровня галектина-3 в крови реципиентов почки с дисфункцией трансплантата различной природы и без таковой. ОКН – острый канальцевый некроз; АСR – острое клеточное отторжение; АМR – активное гуморальное отторжение; CNI-нефротоксичность – нефротоксичность ингибиторов кальциневрина

Fig. 1. Comparative analysis of Serum galectin-3 levels in kidney recipients with and without graft dysfunction of various natures. ОКН – acute tubular necrosis; АСR – acute cellular rejection; АМR – antibody-mediated rejection; CNI-нефротоксичность – calcineurin inhibitor (CNI) nephrotoxicity

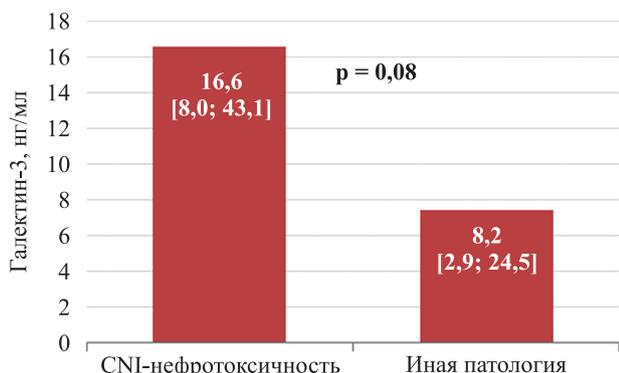


Рис. 2. Сравнительный анализ уровня галектина-3 у реципиентов почки с признаками нефротоксичности ингибиторов кальциневрина и иными повреждениями

Fig. 2. Comparative analysis of galectin-3 levels in kidney recipients with signs of calcineurin inhibitor nephrotoxicity and other lesions

почки в отношении развития неблагоприятного исхода после трансплантации представлена на рис. 4.

Площадь под ROC-кривой составила $0,655 \pm 0,069$ [95% ДИ 0,538–0,759] и достоверно ($p = 0,026$) отличалась от величины 0,5.

Пороговая концентрация галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки, значимая для прогнозирования развития неблагоприятного исхода состояния трансплантата, составила 7,63 нг/мл (табл. 5).

Среди 41 реципиента почки с уровнем галектина-3 $>7,63$ нг/мл неблагоприятный исход состояния нефротрансплантата развился у 16 (39%) реципиентов, что достоверно отличается от группы реципиентов с уровнем галектина-3 $\leq 7,63$ нг/мл, в которой неблагоприятный исход был отмечен у 5 (14%) из 37 реципиентов ($p = 0,021$).

Таблица 4

Сравнительный анализ лабораторных показателей у реципиентов почки с признаками нефротоксичности ингибиторов кальциневрина и иными повреждениями

Comparative analysis of laboratory parameters of renal graft function in kidney recipients with signs of calcineurin inhibitor nephrotoxicity and other lesions

Показатель	CNI-нефросклероз	Иная патология	Уровень значимости
Креатинин, мкмоль/л	186,6 [142; 259]	212,3 [149,1; 356,4]	$p = 0,56$
Мочевина, ммоль/л	16 [13,1; 20,7]	18,5 [12,5; 27,4]	$p = 0,66$
Протеинурия, г/л	0,08 [0,04; 0,34]	0,14 [0,04; 0,40]	$p = 0,53$
СКФ, мл/мин	31,4 [15,1; 38,7]	26,3 [14,3; 44,7]	$p = 0,88$

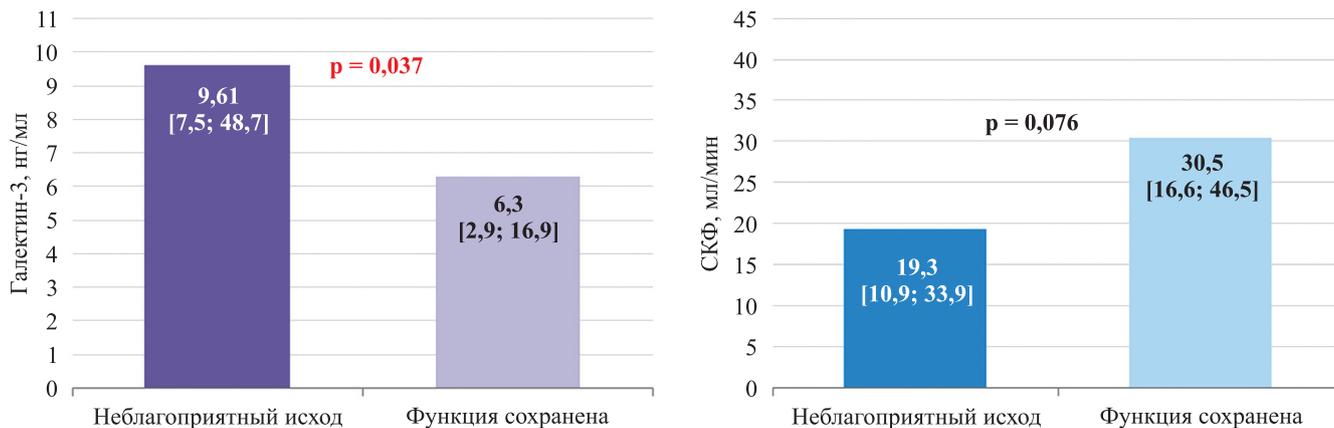


Рис. 3. Сравнительный анализ исходного уровня галектина-3 и СКФ у реципиентов почки с развившимся неблагоприятным исходом состояния трансплантата и без такового

Fig. 3. Comparative analysis of baseline galectin-3 and GFR levels in kidney recipients with and without unfavorable graft outcome

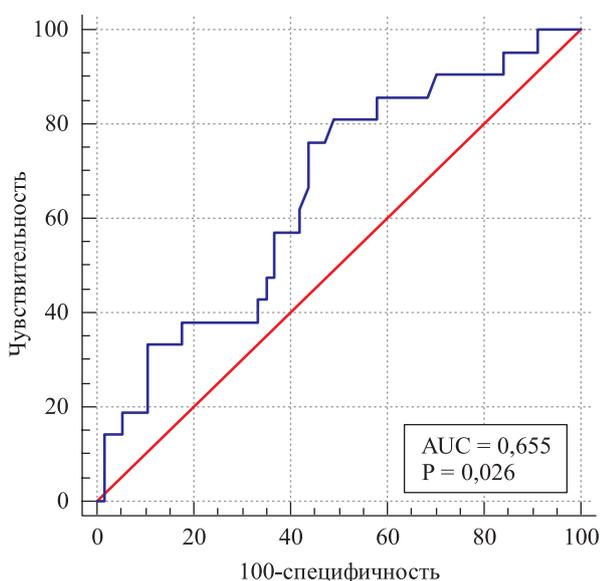


Рис. 4. ROC-кривая концентрации галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки с развившимся неблагоприятным исходом состояния трансплантата

Fig. 4. ROC curve of serum galectin-3 levels in kidney recipients with unfavorable graft outcome

Анализ прогностических характеристик определения уровня галектина-3 в отношении исхода состояния трансплантата у реципиентов почки показал, что у реципиентов почки с уровнем галектина-3, превышающим пороговое значение 7,63 нг/мл, риск развития хронической дисфункции трансплантата и/или потребности в гемодиализе в 2,89 раза выше по сравнению с остальными реципиентами почки с дисфункцией трансплантата (RR = 2,89 ± 0,46 [95% ДИ 1,17–7,11]) при показателях чувствительности 76,2% и специфичности 56,1% теста.

ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка в последние годы инновационных подходов к диагностике и прогнозированию осложнений, развивающихся после трансплантации солидных органов, стала возможной благодаря активным исследованиям в области биохимии, иммунологии и генетики. Механизмы взаимодействия организма реципиента и донорского органа включают в себя широкий спектр иммунологических реакций, которые могут приводить к отторжению трансплантированного органа [14]. После трансплантации у реципиентов сохраняется вероятность развития острого (клеточного и/или гуморального) и хронического отторжения, которые приводят к ускоренному формированию фиброза трансплантата и его дисфункции [15]. В связи с этим раннее выявление посттрансплантационных осложнений имеет ключевое значение для длительного функционирования трансплантата [16]. Проведение пункционной биопсии трансплантата для верификации патологии трансплантированной почки не всегда является информативным вследствие риска забора участка ткани без морфологических признаков изменений. Кроме того, показаниями к проведению биопсии обычно служат лабораторные данные об ухудшении функции почек, которые свидетельствуют уже о длительном патологическом

Таблица 5

Сравнительный анализ исхода состояния нефротрансплантата и концентрации галектина-3

Comparative analysis of kidney graft outcome and galectin-3 levels

Исход	Реципиенты с уровнем галектина-3 >7,63 нг/мл (n = 41)	Реципиенты с уровнем галектина-3 ≤7,63 нг/мл (n = 37)	Достоверность (p)
Неблагоприятный	16 (39%)	5 (14%)	0,021
Благоприятный	25 (61%)	32 (86%)	

процессе в нефротрансплантате [17]. Использование малоинвазивных лабораторных методов диагностики у реципиентов почки должно позволить повысить эффективность выявления патологии трансплантата на ранней стадии развития.

Большое количество исследований показывает, что галектин-3 играет важную роль в развитии различных патологических процессов, среди которых воспаление, инфильтрация иммунными клетками и фиброз [18, 19]. Подтверждением этого тезиса являются результаты исследования Dang et al. на двух группах животных, где было показано, что у мышей с генетическим дефектом галектина-3 в трансплантате почки было меньше повреждений канальцев, умеренный фиброз и более низкая инфильтрация иммунными клетками по сравнению с группой обычных животных, у которых в трансплантате определялись характерные изменения в виде атрофии почечных канальцев, а также усиление экспрессии галектина-3 в тканях и плазме крови [13]. В другой работе было показано, что при моделировании экспериментального гиперальдостеронизма наблюдается увеличение экспрессии галектина-3, связанное с фиброзом и дисфункцией почек, которые предотвращались при фармакологическом ингибировании (модифицированный цитрусовый пектин) или генетическом выключении галектина-3 [20].

В нашем исследовании корреляционный анализ показал отсутствие связи уровня галектина-3 с большинством лабораторных параметров анализа крови, что позволяет предположить его независимый диагностический потенциал. При этом была установлена обратная корреляция уровня галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) трансплантата ($r = -0,174$; $p = 0,043$). Эти данные согласуются с результатами работы M.L. Alam et al., в которой более высокие концентрации галектина-3 были связаны с прогрессированием ХБП и снижением уровня СКФ менее 15 мл/мин [21]. В исследовании V.G. Hsu et al. авторы также установили обратную корреляцию между уровнем галектина-3 в сыворотке крови пациентов с ХБП и скоростью клубочковой фильтрации. Кроме того, было высказано предположение, что галектин-3 является потенциальным модулятором функции эндотелия и может быть использован в качестве биомаркера для диагностики эндотелиальной дисфункции у пациентов с поражением почек [22].

Среди иммуносупрессивных препаратов, препятствующих развитию реакции отторжения трансплантата, особое место занимают ингибиторы кальциневрина. Внедрение этой группы препаратов в повседневную клиническую практику позволило улучшить показатели выживаемости и качества жизни реципиентов солидных органов. Однако необходимость пожизненного приема ингибиторов кальциневрина приводит к ряду побочных эффектов, среди

которых особое значение у реципиентов трансплантационной почки имеет нефротоксическое действие с развитием СNI-нефросклероза [23]. В настоящей работе не было установлено значимых различий при сравнительном анализе уровня галектина-3 у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата в зависимости от природы патологии, однако отмечена тенденция более высокого уровня галектина-3 у реципиентов с признаками нефротоксичности ингибиторов кальциневрина по сравнению с реципиентами с дисфункцией трансплантата другой этиологии ($p = 0,08$), что может быть связано с развитием фиброобразования и функционального ремоделирования трансплантата у этой группы реципиентов почки. В исследовании S.M. Ou et al. было показано, что более высокие уровни галектина-3 в плазме крови пациентов с ХБП были связаны с интерстициальным фиброзом, атрофией канальцев и фиброзом интимы сосудов. При оценке результатов секвенирования РНК авторы показали более высокую экспрессию галектина-3 в образцах биоптатов фиброзированной почки [24].

Для возможности прогнозирования выживаемости нефротрансплантата необходима разработка малоинвазивных методов диагностики с помощью биомаркеров, позволяющих предсказать отдаленный исход трансплантации. В настоящем исследовании была оценена прогностическая значимость концентрации галектина-3 в сыворотке крови реципиентов с дисфункцией трансплантационной почки в отношении развития неблагоприятного исхода (хроническая дисфункция трансплантата и/или потребность в гемодиализе). Установлено, что у реципиентов почки с уровнем галектина-3, превышающим пороговое значение 7,63 нг/мл, риск развития хронической дисфункции трансплантата и/или потребности в гемодиализе почти втрое выше по сравнению с остальными реципиентами почки при показателях чувствительности 76,2% и специфичности 56,1%. Недостаточно высокий показатель специфичности теста, очевидно, объясняется включением в исследуемую группу исключительно реципиентов почки с уже имеющимися признаками дисфункции трансплантата.

Определенный в настоящей работе пороговый уровень галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки может рассматриваться в качестве дополнительного теста, а именно прогностического индикатора развития неблагоприятного исхода дисфункции нефротрансплантата, и быть полезным для своевременной коррекции иммуносупрессивной терапии и/или выполнения внеплановой биопсии.

Исследование выполнено в рамках государственного задания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Azegami T, Kounoue N, Sofue T, Yazawa M, Tsujita M, Masutani K et al. Efficacy of pre-emptive kidney transplantation for adults with end-stage kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2023; 45 (1): 2169618.
2. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: epidemiology of RENAL FAILURE 13 kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2019; 73 (3 Suppl. 1): A7–A8.
3. Ku E, McCulloch CE, Ahearn P, Grimes BA, Mitsnefes MM. Trends in cardiovascular mortality among a cohort of children and young adults starting dialysis in 1995 to 2015. *JAMA Netw Open.* 2020; 3 (9): e2016197.
4. De Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM, Ansell D et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA.* 2009; 302 (16): 1782–1789.
5. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant.* 2011; 11 (10): 2093–2109.
6. Wong G, Howard K, Chapman JR, Chadban S, Cross N, Tong A et al. Comparative survival and economic benefits of deceased donor kidney transplantation and dialysis in people with varying ages and co-morbidities. *PLoS One.* 2012; 7 (1): e29591.
7. Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. *PLoS Med.* 2012; 9 (9): e1001307.
8. Великий ДА, Особливая МА, Шевченко ОП. Галектин-3 у реципиентов солидных органов: роль в развитии патологии трансплантата и перспективы применения. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2023; 25 (2): 129–139. Velikiy DA, Osoblivaya MA, Shevchenko OP. Galectin-3 in solid organ recipients: role in graft pathology and prospects for use. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2023; 25 (2): 129–139. (In Russ.).
9. Park S, Nguyen NB, Pezhouman A, Ardehali R. Cardiac fibrosis: potential therapeutic targets. *Transl Res.* 2019; 209: 121–137.
10. Шевченко ОП, Улыбышева АА, Можейко НП, Гичкун ОЕ, Стаханова ЕА, Васильева ВП, Шевченко АО. Диагностическая значимость галектина-3 при патологии миокарда трансплантированного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020; 22 (1): 8–15. Shevchenko OP, Ulybysheva AA, Mozheiko NP, Gichkun OE, Stakhanova EA, Vasilieva VP, Shevchenko AO. Diagnostic value of galectin-3 in heart transplant recipients with myocardial complications. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2020; 22 (1): 8–15. (In Russ.).
11. Shevchenko O, Tsirulnikova O, Sharapchenko S, Pashkov I, Bekov M, Shigaev E et al. MiR-339 and galectin-3: diagnostic value in patients with airway obstruction after lung transplantation. *Transpl Int.* 2021; 34 (9): 1733–1739.
12. Cervantes-Alvarez E, Limon-de la Rosa N, Vilatoba M, Pérez-Monter C, Hurtado-Gomez S, Martinez-Cabrera C et al. Galectin-3 is overexpressed in advanced cirrhosis and predicts post-liver transplant infectious complications. *Liver Int.* 2022; 42 (10): 2260–2273.
13. Dang Z, MacKinnon A, Marson LP, Sethi T. Tubular Atrophy and Interstitial Fibrosis after Renal Transplantation Is Dependent on Galectin-3. *Transplantation.* 2012; 93 (5): 477–484.
14. Buscher K, Rixen R, Schütz P, Hüchtmann B, Van Marck V, Heitplatz B et al. Plasma protein signatures reflect systemic immunity and allograft function in kidney transplantation. *Transl Res.* 2023; 262: 35–43.
15. Vanhove T, Goldschmeding R, Kuypers D. Kidney Fibrosis: Origins and Interventions. *Transplantation.* 2017; 101 (4): 713–726.
16. Loga L, Dican L, Matei HV, Mărunțelu I, Constantinescu I. Relevant biomarkers of kidney allograft rejection. *J Med Life.* 2022; 15 (11): 1330–1333.
17. Loupy A, Mengel M, Haas M. Thirty years of the International Banff Classification for Allograft Pathology: the past, present, and future of kidney transplant diagnostics. *Kidney Int.* 2022; 101 (4): 678–691.
18. Slack RJ, Mills R, Mackinnon AC. The Therapeutic Potential of Galectin-3 Inhibition in Fibrotic Disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2021; 130: 105881.
19. Saccon F, Gatto M, Ghirardello A, Iaccarino L, Punzi L, Doria A. Role of galectin-3 in autoimmune and non-autoimmune nephropathies. *Autoimmun Rev.* 2017; 16 (1): 34–47.
20. Calvier L, Martinez-Martinez E, Miana M, Cachofeiro V, Rousseau E, Sádaba JR et al. The impact of galectin-3 inhibition on aldosterone-induced cardiac and renal injuries. *JACC Heart Fail.* 2015; 3 (1): 59–67.
21. Alam ML, Katz R, Bellovich KA, Bhat ZY, Brosius FC, de Boer IH et al. Soluble ST2 and Galectin-3 and Progression of CKD. *Kidney Int Rep.* 2018; 4 (1): 103–111.
22. Hsu BG, Wang CH, Lai YH, Tsai JP. Serum Galectin-3 Level Is Positively Associated with Endothelial Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease Stage 3 to 5. *Toxins (Basel).* 2021; 13 (8): 532.
23. Bentata Y. Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity. *Artif Organs.* 2020; 44 (2): 140–152.
24. Ou SM, Tsai MT, Chen HY, Li FA, Tseng WC, Lee KH et al. Identification of Galectin-3 as Potential Biomarkers for Renal Fibrosis by RNA-Sequencing and Clinicopathologic Findings of Kidney Biopsy. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 748225.

Статья поступила в редакцию 08.04.2024 г.
The article was submitted to the journal on 08.04.2024