

На правах рукописи

ОСОБЛИВАЯ МАРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГАЛЕКТИНА-3 У РЕЦИПИЕНТОВ
С ДИСФУНКЦИЕЙ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ**

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Великий Дмитрий Алексеевич

Официальные оппоненты:

Котенко Олег Николаевич – доктор медицинских наук, руководитель Московского городского научно–практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы».

Кирпатовский Владимир Игоревич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Научно–исследовательского института урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно–исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «26» ноября 2024 г. в 14⁰⁰ часов на заседании Диссертационного Совета ДСТИО 001.21 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, Москва, ул. Щукинская, дом 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, а также на сайте <http://www.transpl.ru>.

Автореферат разослан «____»

2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного Совета ДСТИО 001.21

кандидат ветеринарных наук

Волкова Елена Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время наиболее эффективным и экономически оправданным методом лечения пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) в терминальной стадии остается трансплантация почки (ТП), поскольку позволяет увеличить продолжительность и улучшить качество жизни, а также снизить количество сердечно-сосудистых осложнений [Tonelli M. et al., 2011; Wyld M. et al., 2012; Wong G. et al., 2012; Готье С.В. и соавт., 2013; Андрусев А.М. и соавт., 2020].

Совершенствование схем поддерживающей иммуносупрессивной терапии способствовало значительному улучшению результатов функционирования трансплантата почки в течение первого года после трансплантации. Однако показатели дисфункции трансплантата на длительных сроках наблюдения остаются высокими [Шилов Е.М. и соавт., 2020; Котенко О.Н. и соавт., 2021; Hafeez M.S. et al., 2022]. Для длительного функционирования нефротрансплантата необходимо обеспечение ранней диагностики посттрансплантационных осложнений и назначение своевременного лечения [Иванова Е.С. и соавт., 2023]. В настоящее время верификация патологии трансплантированной почки осуществляется инвазивным методом диагностики – пункционной биопсией, выполнение которой предусмотрено протоколами ведения реципиентов или продиктовано появлением признаков уже развившейся дисфункции нефротрансплантата вследствие иммунного или иного повреждения.

В связи с этим последние годы ведется активный поиск методов диагностики осложнений в посттрансплантационном периоде с помощью малоинвазивных методов, в том числе с использованием молекулярных и генетических биомаркеров, а также их сочетаний [Великий Д. А. и соавт., 2023; Ватазин А.В. и соавт., 2023; Azegami T. et al., 2023]. К числу таких биомаркеров относится профиброгенный фактор галектин-3, который является β -галактозидсвязывающим белком с уникальной структурой полипептидных доменов. Особое значение галектин-3 имеет при развитии заболеваний, связанных с хроническим воспалением и фиброзом [Park S. et al., 2019; Langewisch E. et al., 2021].

В ряде исследований было показано, что циркулирующий уровень галектина-3 у пациентов с хронической болезнью почек связан со снижением функции почки [Tang W.H. et al., 2011; de Boer R.A. et al., 2012;]. У реципиентов почки повышенная экспрессия галектина-3 наблюдается при воспалении, фиброзе и дегенеративных изменениях трансплантата, приводящих к нарушению его функции [Dang Z. et al., 2012]. Активации провоспалительных факторов при этом способствует участие галектина-3 в хемотаксисе макрофагов и взаимодействие с моноцитарным хемоаттрактантным протеином-1 (MCP-1) [Lobry T. et al., 2019].

Одной из перспективных терапевтических стратегий для лечения хронических заболеваний почек является ингибирование галектина-3. Использование как природных (цитрусовый пектин), так и фармакологических (GCS-100, HN1-1) ингибиторов галектина-3 в экспериментальных моделях повреждения почек позволило улучшить функцию клубочковой фильтрации и регенерацию канальцев [Demotte N. et al., 2010; Kolatsi-Joannou M. et al., 2011; Yao Y. et al., 2019].

Все это позволяет рассматривать галектин-3 не только как перспективный диагностический маркер повреждения нефротрансплантата, но и потенциальную терапевтическую мишень для предотвращения развития посттрансплантационных осложнений у реципиентов почки.

Цель исследования

Улучшение клинических результатов трансплантации почки путем обоснования роли галектина-3 для прогнозирования исходов дисфункции трансплантата

Задачи исследования

1. Охарактеризовать уровень галектина-3 у реципиентов почки и определить его связь с клиническими и лабораторными данными
2. Оценить концентрацию галектина-3 у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата и без таковой
3. Провести сравнительный анализ уровня галектина-3 у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата различной этиологии, верифицированной по результатам морфологического исследования
4. Провести сравнительный анализ уровня галектина-3 у реципиентов с благоприятным и неблагоприятным исходом (хроническая дисфункция трансплантата и/или переход на гемодиализ) дисфункции трансплантата
5. Определить пороговое значение и прогностические характеристики теста на галектин-3 у реципиентов с дисфункцией трансплантационной почки

Научная новизна

Впервые изучено содержание галектина-3 у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата.

Новыми являются данные о связи концентрации галектина-3 в крови реципиентов почки с дисфункцией трансплантата с лабораторными показателями нарушения функции почки, такими как креатинин, мочевины и расчетным показателем скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Новыми являются данные о концентрации галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки с дисфункцией трансплантата различной этиологии, верифицированной по результатам морфологического исследования.

Впервые установлена связь концентрации галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки с риском неблагоприятного исхода после трансплантации (развитие хронической дисфункции трансплантата и/или потребность в гемодиализе).

Теоретическая и практическая значимость

Данные об изменении уровня галектина-3 у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата и его связи с такими показателями почечной функции, как концентрация креатинина в крови и скорость клубочковой фильтрации, могут указывать на вовлеченность галектина-3 в патогенез посттрансплантационных осложнений и быть использованы для разработки новых подходов к диагностике и лечению патологии нефротрансплантата.

Важным для практического использования является рассчитанный прогностически значимый пороговый уровень экспрессии галектина-3 в отношении развития неблагоприятного исхода после трансплантации почки (хроническая дисфункция трансплантата или возврат на гемодиализ).

Рассчитанный пороговый уровень галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки может иметь практическое значение в качестве прогностического индикатора в отношении развития неблагоприятного исхода состояния нефротрансплантата для своевременной коррекции иммуносупрессивной терапии и/или показанием для выполнения внеплановой биопсии.

Методология и методы исследования

В исследовании представлены результаты анализа концентрации галектина-3 в сыворотке крови реципиентов при нарушении функции почечного трансплантата и у здоровых лиц. 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).

Охарактеризована связь концентрации галектина-3 с клиническими и лабораторными показателями, в том числе характеризующими функцию почек (креатинин, мочевины, скорость клубочковой фильтрации, протеинурия). Исследована зависимость уровня галектина-3 от характера патологии трансплантированной почки, определенной на основании морфологического исследования образцов биоптатов, и связь с развитием неблагоприятного исхода (хроническая дисфункция трансплантата и/или переход на гемодиализ) дисфункции трансплантата.

Для определения концентрации галектина-3 использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Для анализа и обобщения результатов настоящего исследования применялись методы параметрической и непараметрической статистики, что обусловлено особенностями распределения значений исследуемых величин.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Концентрация галектина-3 у реципиентов почки выше, чем у здоровых лиц и коррелирует с концентрацией креатинина, показателем расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) трансплантата и эритроцитами в моче

2. Концентрация галектина-3 у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата достоверно выше, чем у реципиентов без таковой; уровень галектина-3 при остром клеточном, остром гуморальном отторжении и интерстициальным фиброзе достоверно отличается от такового у реципиентов почки с нормальной функцией трансплантата

3. Уровень галектина-3 выше у реципиентов с неблагоприятным исходом дисфункции трансплантата (хроническая дисфункция трансплантата /или переход на гемодиализ) по сравнению с реципиентами без такового

4. Повышенный уровень галектина-3 в крови является прогностически значимым в отношении развития неблагоприятного исхода у реципиентов с дисфункцией трансплантата

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется объемом проведенных исследований (138 образцов сыворотки крови, полученных от реципиентов, среди которых – 91 пациент с дисфункцией трансплантата и 47 – с нормальной функцией) с использованием современных и стандартизированных методов исследования и статистической обработки.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по теме «Биомаркеры фиброза трансплантируемой почки: клинические, морфологические, биохимические корреляции и роль в улучшении отдаленного прогноза реципиентов»

Апробация работы состоялась 26 июля 2024 г. на совместной конференции научных и клинических подразделений федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова).

Основные результаты работы доложены и обсуждены на VI Российском национальном конгрессе с международным участием «Трансплантация

и донорство органов» (Москва, 2023 г.), на XII Всероссийском съезде трансплантологов с международным участием (Москва, 2024 г.).

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в хирургическом отделении №1, отделе регуляторных механизмов в трансплантологии, клинικο-диагностической лаборатории и лаборатории иммунологического мониторинга ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, а также в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в разработке концепции и постановке задач исследования; самостоятельно осуществляла сбор материала для исследования, выполнила определение концентрации галектина-3 методом иммуноферментного анализа. Автором самостоятельно сформирована база данных, проведена статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 3 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике пациентов и методам исследования, 3 глав результатов собственных исследований, обсуждения, 5 выводов, практических рекомендаций и указателя используемой литературы, включающего 155 источников, из них 18 отечественных и 137 зарубежных. Работа изложена на 101 странице машинописного текста, иллюстрирована 10 таблицами и 15 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование включены 138 реципиентов почки в возрасте от 5 до 68 лет в среднем ($38 \pm 15,2$), которым в период с 1999 по 2022 год была выполнена родственная аллотрансплантация почки (РАТП) – 37(29,8%) пациентам или аллотрансплантация от трупного донора АТП) – 101(73,2%) пациенту в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России. Среди них 68 (49,3%) - мужчины и 70 (50,7%) – женщины.

В число отобранных реципиентов вошли: 91 – с признаками дисфункции трансплантата, которым потребовалось проведение внеплановой пункционной биопсии; 47- без признаков дисфункции трансплантата.

Все реципиенты, поставленные в лист ожидания, проходили лечение и обследование в хирургическом отделении №1 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (зав. отделением – к.м.н. Д.А.Сайдулаев).

Период наблюдения реципиентов после трансплантации почки включал: ранний период – первые полгода после трансплантации почки (от 2 до 166 суток), отдаленный период – спустя полгода и более после трансплантации почки (от 205 до 4260 суток).

Сравнение пациентов проводилось с контрольной группой здоровых людей ($n=19$), которые существенно не различались по возрасту и гендерной принадлежности от группы исследования.

Плановое обследование реципиентов почки проводилось в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями «Трансплантация почки» и включало физикальное обследование, общий и биохимический анализы крови, коагулограмму, определение концентрации такролимуса, общий анализ мочи, биопсию нефротрансплантата и расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В общеклиническом анализе крови оценивалось содержание гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов; в биохимическом анализе исследовали такие показатели, как креатинин, мочевины, АСТ, АЛТ, общий белок; в общем анализе мочи исследовали концентрацию эритроцитов, лейкоцитов и белка.

Определение концентрации такролимуса в крови реципиентов почки осуществлялось автоматизированным методом с использованием специфических наборов реагентов Cobas Tacrolimus (Roche Diagnostics, Швейцария).

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

Забор образцов крови для анализа уровня галектина-3 производили натощак в утреннее время в день взятия биопсии и рутинных лабораторных исследований (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи). Концентрацию галектина-3 определяли в сыворотке венозной крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием специфических наборов реагентов Human Galectin-3 ELISA Kit.

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

Критериями неблагоприятного исхода состояния трансплантата считались: развитие хронической дисфункции трансплантата на фоне неэффективности проводимой терапии, которую ставили на основании повышения концентрации креатинина в крови и/или снижения СКФ, сохраняющихся в течение и более 3 месяцев; либо потребность в лечении программным гемодиализом.

Показанием к проведению пункционной биопсии была дисфункция почечного трансплантата, выражающаяся в повышении уровня креатинина, мочевины в крови, как само 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 Banff классификацией. Окрашивание срезов полученных образцов производилось гематоксилином, эозином, трихромом по Массону и периодической кислотой по Шиффу (PAS).

Концентрация галектина-3 измерялась иммуноферментным методом анализа и стандартным набором реагентов RayBio® Human Galectin-3 ELISA Kit (США) в соответствии с инструкцией к набору.

Для сравнительного анализа независимых переменных применялись методы непараметрической статистики: U-критерий Манна–Уитни и корреляция Спирмена. Групповые различия принимались значимыми на уровне $p < 0,05$. Прогностическая значимость уровня галектина-3 оценивалась с помощью ROC – анализа. Оптимальный пороговый уровень для прогноза высокого риска исхода трансплантации почки определен с помощью индекса Юдена. Оценивались основные диагностические характеристики теста: относительный риск RR, границы доверительного интервала 95% ДИ, чувствительность Se, специфичность Sp. Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета программ «Statistica» v.13.0, StatSoftInc (США).

Результаты исследования

Анализ уровня галектина-3 в крови реципиентов почки.

В исследование включены 138 реципиентов почки, у которых показанием к проведению трансплантации явилось развитие терминальной стадии почечной недостаточности, причинами развития которой послужили следующие заболевания: хронический гломерулонефрит (ХГН) у 50 (36%) пациентов; нефропатия различной этиологии – 32 (23%); врожденные аномалии развития мочевой системы (ВАРМС) – 20 (15%); сахарный диабет (СД) – 16 (12%), поликистоз почек – 10 (7%) и у 12 (8%) пациентов иные диагнозы.

К иным диагнозам были отнесены: амилоидоз, системная красная волчанка, гепаторенальный синдром, поражение почек в исходе синдрома Гудпасчера, атипичный гемолитико–уремический синдром и синдром Барде–Бидля (Рисунок 1).

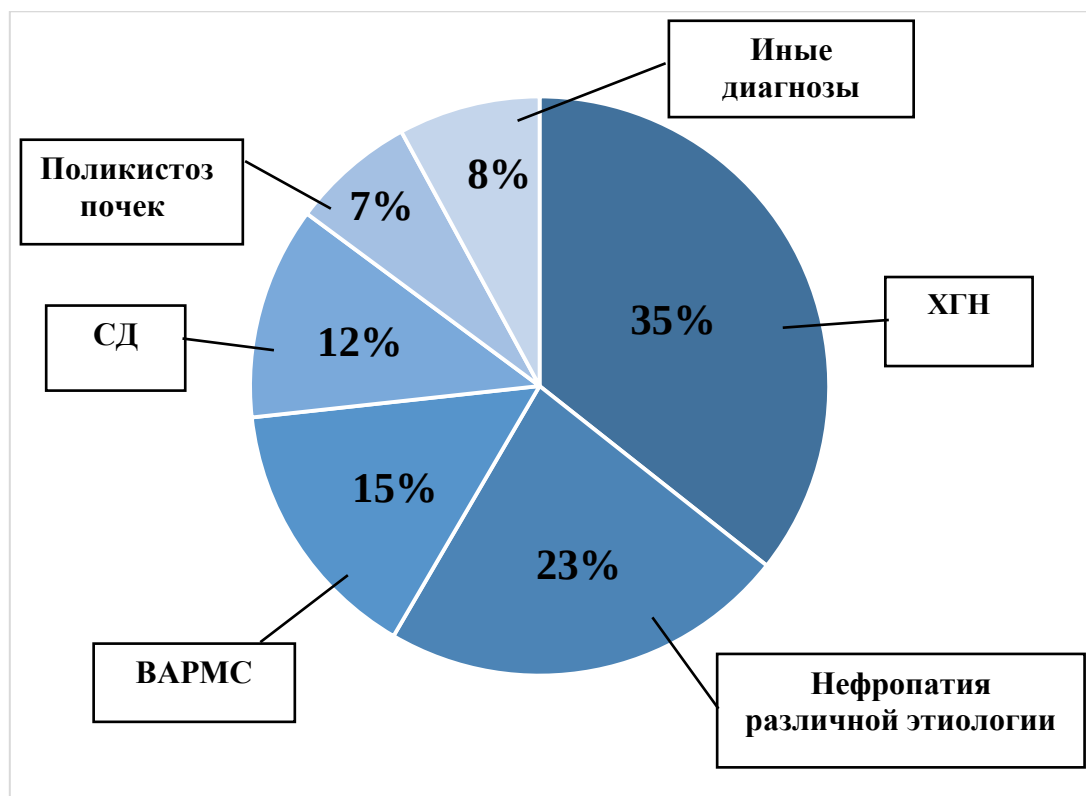


Рисунок 1 – Распределение основных заболеваний, послуживших причиной развития терминальной стадии почечной недостаточности

Примечание: ХГН – хронический гломерулонефрит, ВАРМС – врожденная аномалия развития мочевой системы, СД – сахарный диабет

Был проведен сравнительный анализ концентрации галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки и здоровых лиц (рисунок 2).

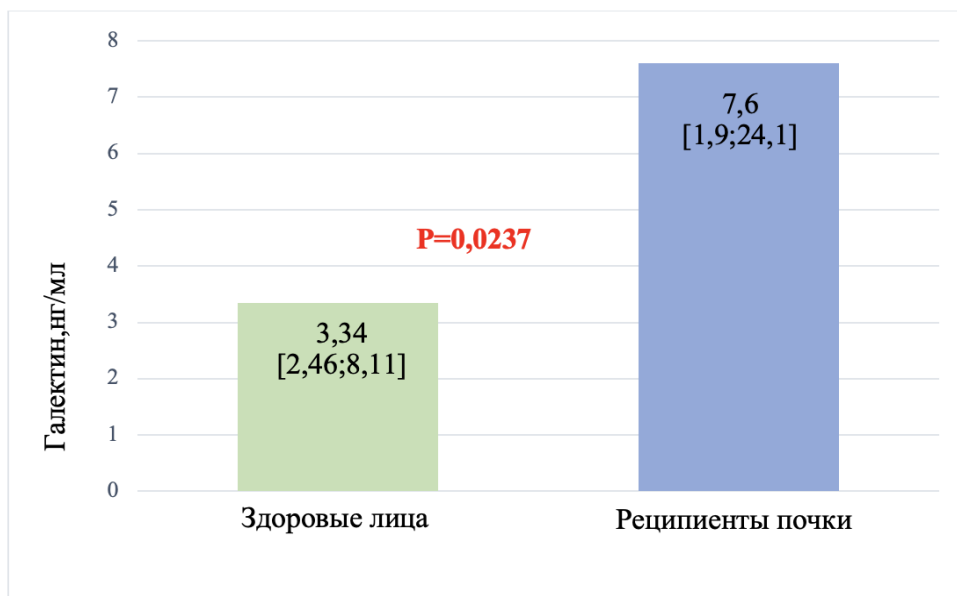


Рисунок 2 - Сравнительная характеристика уровня галектина-3 у реципиентов почки и здоровых лиц

При сравнительном анализе концентрации галектина-3 у реципиентов почки и здоровых лиц установлено, что уровень галектина-3 у реципиентов почки достоверно отличался и был выше, чем у здоровых лиц, $p=0,0237$.

Проведен корреляционный анализ концентрации галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки с основными клиническими и лабораторными данными, к которым относились: пол, возраст, срок после трансплантации, вид трансплантации, показатели общего и биохимического анализа крови, анализа мочи, расчет СКФ, концентрация такролимуса в крови. В ходе исследования, не выявлено достоверных различий уровня галектина-3 у реципиентов с родственной трансплантацией почки и с трансплантацией почки от посмертного донора ($p=0,08$). Уровень галектина-3 достоверно не различался у мужчин и женщин ($p=0,99$), не зависел от возраста ($r=-0,15$; $p=0,14$). Отсутствовала связь уровня галектина-3 со сроком (сутками), прошедшим с момента трансплантации ($r = 0,125$; $p = 0,24$). Анализ показал, что концентрация галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки не различалась в ранний и отдаленный период после трансплантации ($p = 0,57$).

В таблице 1 приведены результаты корреляционного анализа галектина-3 и показателей общего и биохимического анализа.

Таблица 1 - Анализ связи уровня галектина-3 с показателями биохимического анализа крови и мочи реципиентов почки

Параметр	Корреляция Спирмена (r)	Уровень значимости (p)
Общий анализ крови		
Гемоглобин (г/л)	r= -0,023	p= 0,87
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/1.73м 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

В ходе корреляционного анализа не было выявлено связи между уровнем галектина-3 и большинством показателей общего и биохимического анализа крови.

Корреляционный анализ показал связь концентрации галектина-3 с уровнем креатинина в крови, СКФ и содержанием эритроцитов в моче. Установлена обратная корреляция уровня галектина-3 с показателем скорости клубочковой фильтрации (СКФ) трансплантата ($r = -0,174$; $p = 0,043$). Выявлена прямая корреляция концентрации галектина-3 с уровнем креатинина в крови ($r=0,179$; $p=0,039$). Оценка связи уровня галектина-3 в сыворотке венозной крови с показателями общего анализа мочи показала значимую прямую корреляцию с содержанием эритроцитов ($r = 0,176$; $p = 0,048$).

Был проведен корреляционный анализ уровня галектина-3 с концентрацией такролимуса в крови. В ходе анализа было установлено, что уровень галектина-3 не зависел от концентрации такролимуса в крови реципиентов почки ($r= - 0,122$; $p = 0,18$).

Среди 138 реципиентов почки, включенных в исследование, на основании клинических и лабораторных данных у 91 пациента отмечалось повышение уровня креатинина в крови, как само по себе, так и в сочетании с протеинурией, а также выраженное снижение показателя скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Эти реципиенты составили группу «с дисфункцией трансплантата»; у 47 реципиентов не было обнаружено

признаков нарушения функции трансплантата, они обозначены как реципиенты «с нормальной функцией».

Был проведен сравнительный анализ лабораторных показателей у реципиентов с дисфункцией трансплантата и без таковой (таблица 2).

Таблица 2 - Сравнительный анализ лабораторных показателей у реципиентов с дисфункцией трансплантата и без таковой

Параметр	Реципиенты почки		Уровень Значимости
	без дисфункции n=47	с дисфункцией n=91	
Возраст, лет: <i>диапазон вариаций</i> <i>ср.знач. ± ст.откл.</i>	40,8±15,9	35,9±14,7	0,0758
Мочевина (ммоль/л)	7,4[5,9; 8,5]	18,52[12,8; 26,2]	<0,0001
Креатинин (мкмоль/л)	85,3 [69,9; 97,83]	214,9 [151,7;363,8]	<0,0001
Протеинурия(г/л)	0,04 [0,03; 0,19]	0,14 [0,04; 0,40]	<0,0001
СКФ, мл/мин	81,5 [70,23; 102,9]	26,34[14,3;43,7]	<0,0001
Галектин-3 (нг/мл)	2,3[0,6; 14,4]	8,75[3,5; 28,5]	0,0003

Установлено, что у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата уровень креатинина, мочевины, показателя СКФ и протеинурии в моче достоверно выше, чем у реципиентов без дисфункции трансплантата.

При сравнительном анализе уровня галектина-3 у реципиентов с дисфункцией и без дисфункции трансплантата установлено, что уровень галектина-3 достоверно выше у реципиентов с дисфункцией трансплантата ($p=0,003$), также как и уровень основных показателей, отражающих нарушение функции почек (концентрация креатинина в сыворотке крови, СКФ).

Результаты, представленные в настоящем разделе, показывают, что у реципиентов почки уровень галектина-3 в сыворотке крови выше, чем у здоровых лиц, не коррелирует с большинством показателей общего и биохимического анализа крови и анализа мочи, а также с концентрацией такролимуса в крови. При этом имеет место прямая корреляция с уровнем креатинина в крови и обратная – с показателем СКФ.

Уровень галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки с дисфункцией трансплантата выше, чем у реципиентов с нормальной функцией трансплантата.

Анализ уровня галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки с дисфункцией трансплантата различной этиологии

На основании результатов морфологического исследования биоптатов, проведенного в специализированном подразделении ФГБУ НМИЦ «ТИО им. ак. В. И. Шумакова» Минздрава России, у реципиентов с дисфункцией трансплантата выделены следующие варианты патологии: острый канальцевый некроз раннего посттрансплантационного периода (ОКН, n=11), острое клеточное отторжение (англ., acute cellular rejection; ACR, n=29), острое гуморальное отторжение (англ., antibody mediated rejection, AMR, n=35), не связанный с иммунным ответом нефросклероз с признаками нефротоксичности ингибиторов кальциневрина (англ., calcineurin inhibitors, CNI-нефросклероз, n=10), возвратный гломерулонефрит (хроническое отторжение трансплантата, n=6) (рисунок 3).



Рисунок 3 - Распределение посттрансплантационных осложнений, послуживших причиной развития дисфункции трансплантата

Морфологическая картина образцов биоптатов почки с признаками дисфункции трансплантата представлена на рисунке 4.

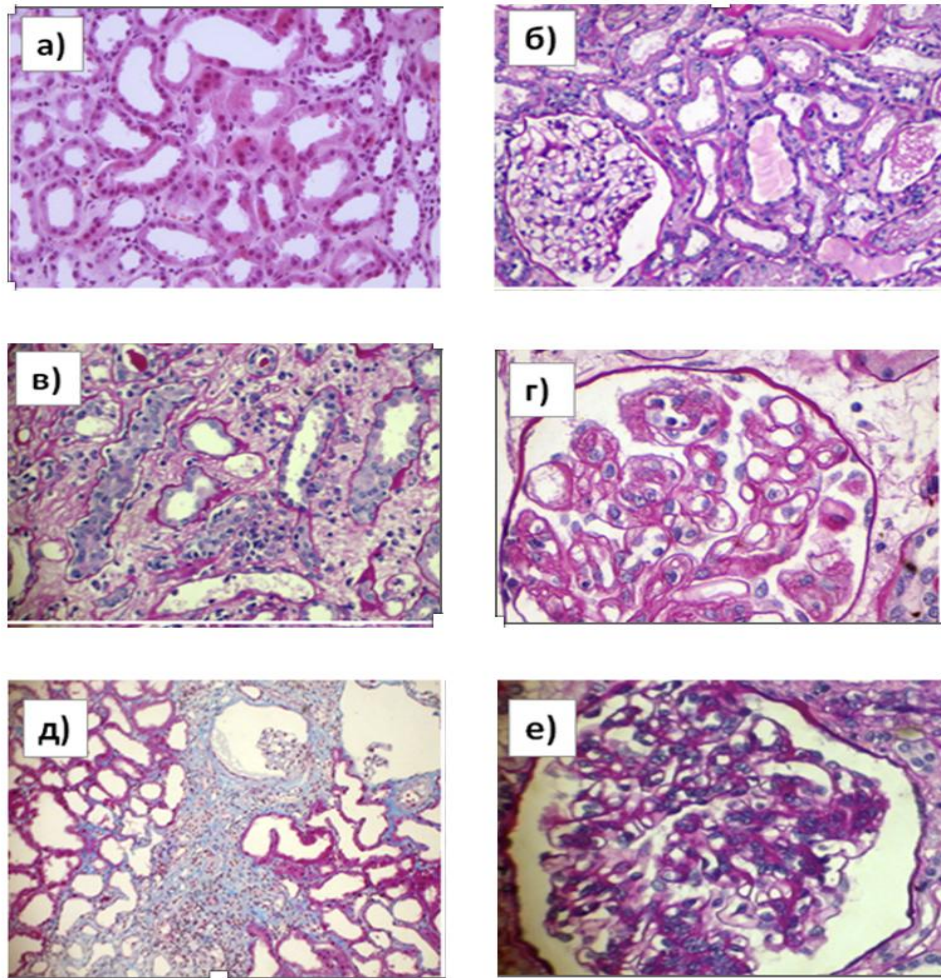


Рисунок 4 - Морфологическая картина при микроскопии биоптатов почки с окрашиванием гематоксилином и эозином: а – норма, окраска трихромом по Массону, $\times 40$; б – острый канальцевый некроз, окраска PAS, $\times 100$; в – острое клеточное отторжение, окраска PAS, $\times 100$; г – гуморальное отторжение, окраска PAS, $\times 200$; д – интерстициальный фиброз при CNI-нефротоксичности, окраска трихромом по Массону, $\times 40$; е – возвратный гломерулонефрит

Был проведен сравнительный анализ уровня галектина-3 в крови реципиентов почки с дисфункцией трансплантата различной этиологии и реципиентов с нормальной функцией трансплантата (рисунок 5).

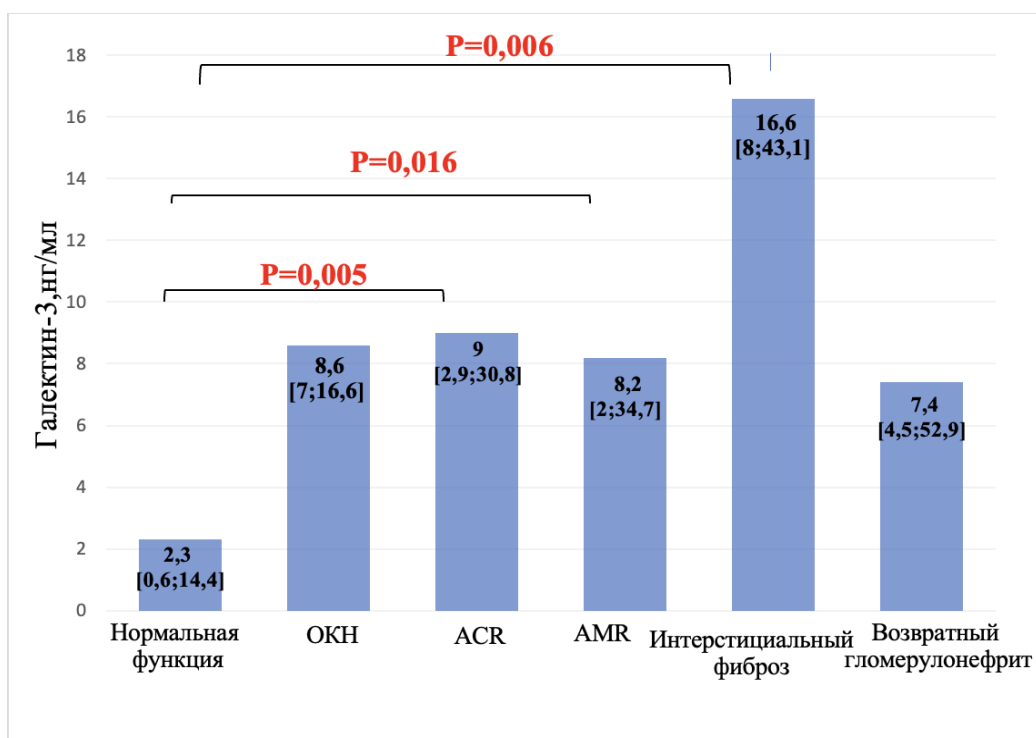


Рисунок 5 - Сравнительный анализ уровня галектина-3 в крови реципиентов почки с дисфункцией трансплантата различной этиологии и без таковой

Установлено, что у реципиентов с острым клеточным, острым гуморальным отторжением и интерстициальным фиброзом концентрация галектина-3 достоверно выше, чем у реципиентов без дисфункции трансплантата ($p=0,005$, $p=0,016$ и $p=0,006$ соответственно).

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

Проведен сравнительный анализ уровня галектина-3 реципиентов с дисфункцией трансплантата определенной этиологии и остальными реципиентами с дисфункцией (таблица 3).

Таблица 3 - Сравнительный анализ концентрации галектина-3 у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата определенной этиологии и остальными реципиентами с дисфункцией

Концентрация галектин-3 (нг/мл) у реципиентов с дисфункцией трансплантата		Достоверность различий, р
ОКН 8,6[7;16,6]	Прочая этиология (без ОКН) 8,9[3,3;39,4]	0,913
ACR 9[2,9;30,8]	Прочая этиология (без ACR) 8,7[3,8;24,4]	0,895
AMR 8,2[2;34,7]	Прочая этиология (без AMR) 9,25[4,2;27,3]	0,302
Интерстициальный фиброз 16,6[8;43,1]	Прочая этиология (без интерстициального фиброза) 8,2[2,9;24,5]	0,08
Возвратный гломерулонефрит 7,4[4,5;52,9]	Прочая этиология (без возвратного гломерулонефрита) 8,8[3,5;26,3]	0,810

Согласно полученным результатам, уровень галектина-3 не различался у реципиентов с дисфункцией определенной этиологии, выявленной по результатам морфологического исследования, по сравнению с остальными реципиентами с дисфункцией.

Проведен сравнительный анализ уровня галектина-3 у реципиентов с дисфункцией, вызванной интерстициальным фиброзом, и остальными реципиентами с дисфункцией другой этиологии (рисунок 6).

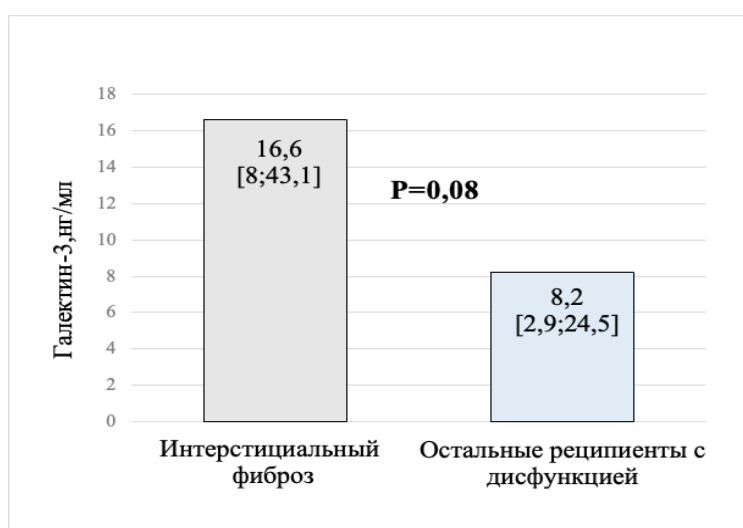


Рисунок 6 - Сравнительный анализ уровня галектина-3 у реципиентов почки с интерстициальным фиброзом и остальными реципиентами с дисфункцией

Несмотря на то, что наиболее высокий уровень галектина-3 наблюдался у реципиентов с дисфункцией трансплантата, вызванной интерстициальным фиброзом, достоверной разницы при сравнении концентрации галектина-3 у реципиентов с дисфункцией, вызванной интерстициальным фиброзом, и патологией другой этиологии установлено не было.

По результатам сравнительного анализа лабораторных показателей у реципиентов почки с интерстициальным фиброзом и остальными реципиентами с дисфункцией установлено, что концентрация основных показателей, отражающих нарушение функции почек, таких как креатинин и мочевины в крови, а также протеинурия и показатель СКФ, у реципиентов с интерстициальным фиброзом по сравнению с реципиентами с дисфункцией трансплантата другой этиологии достоверно не различалась ($p=0,56$; $p=0,66$; $p=0,53$; $p=0,88$ соответственно).

Согласно данным, полученным в настоящем разделе, установлено, что у реципиентов почки с острым клеточным, острым гуморальным отторжением и интерстициальным фиброзом уровень галектина-3 выше, чем у реципиентов с нормальной функцией трансплантата.

Уровень галектина-3 не различался у реципиентов почки с каждой из верифицированных при морфологическом исследовании патологий в сравнении с остальными реципиентами с дисфункцией нефротрансплантата.

При сравнении концентрации галектина-3 у реципиентов с интерстициальным фиброзом и патологией другой этиологии статистически достоверной разницы различие не достигало. Однако, в отличие от классических показателей, отражающих дисфункцию почки (уровень креатинина и мочевины в сыворотке крови, белок в моче, расчетный показатель СКФ) была отмечена тенденция более высокого уровня галектина-3 у реципиентов с интерстициальным фиброзом по сравнению с реципиентами с дисфункцией трансплантата иной патологии.

Анализ прогностической значимости галектина-3 при развитии неблагоприятного исхода дисфункции трансплантата у реципиентов почки

Среди реципиентов почки, у которых была верифицирована дисфункция трансплантата, у 21 (27%) пациента в отдаленные сроки наблюдения после трансплантации (13,6 [1,2; 48,3] месяцев) отмечено развитие неблагоприятного исхода состояния трансплантата (хроническая дисфункция трансплантата и/или потребность в гемодиализе), у 57(73%) пациентов – функция трансплантата была сохранена на фоне коррекции терапии (рисунок 7).

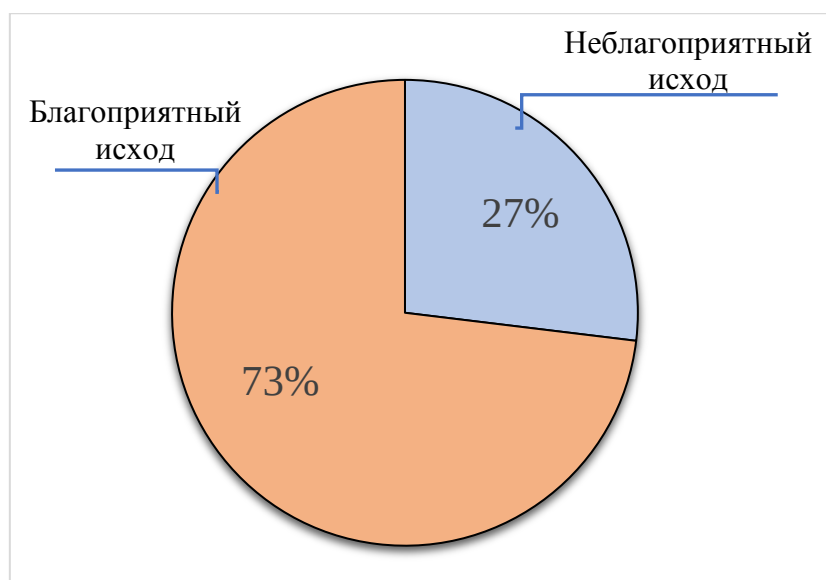


Рисунок 7 – Распределение реципиентов с дисфункцией в зависимости от развития исхода трансплантата.

У реципиентов с дисфункцией трансплантата был проведен сравнительный анализ уровня галектина-3 в крови и классических лабораторных параметров функции почки, определенных в среднем за полгода (5,4 [1,8; 8,3] месяцев) до наступления неблагоприятного исхода состояния трансплантата, с таковыми показателями у реципиентов с сохранной функцией трансплантата (таблица 4).

Таблица 4 – Сравнительный анализ лабораторных показателей у реципиентов почки в зависимости от исхода состояния трансплантата

Параметры	Исход состояния трансплантата		Уровень значимости
	Функция сохранена	Неблагоприятный исход	
Галектин-3, нг/мл	6,3[2,9;16,9]	9,61[7,5;48,7]	0,037
Мочевина, ммоль/л	17,9[12,6;25,4]	20,9[13,5;29]	0,41
Креатинин, мкмоль/л	202[145,9;352]	219,8[150;346,7]	0,88
СКФ, мл/мин	33,5[16,6;46,5]	19,3[10,9;33,9]	0,08

Было установлено, что еще в среднем за 6 месяцев до развития неблагоприятного исхода дисфункции трансплантата, концентрация галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки была достоверно выше у реципиентов с развившейся хронической дисфункцией трансплантата и/или потребностью в гемодиализе по сравнению с пациентами без таковых ($p=0,037$). При этом исходные показатели скорости клубочковой фильтрации, креатинина и мочевины в данных группах реципиентов не различались.

Оценка прогностической значимости концентрации галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки в отношении развития неблагоприятного исхода после трансплантации осуществлялась с помощью расчета площади под характеристической ROC- кривой (рисунок 8).

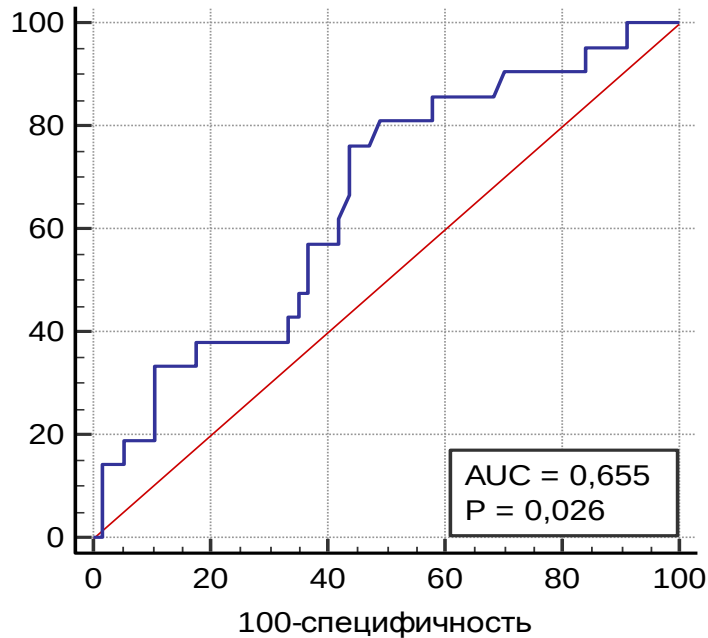


Рисунок 8 - ROC-кривая концентрации галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки с развившимся неблагоприятным исходом состояния трансплантата

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 венозной крови реципиентов почки, значимая для прогнозирования развития неблагоприятного исхода состояния трансплантата, составила 7,63 нг/мл.

Был проведен сравнительный анализ исходов дисфункции транспантированной почки у реципиентов с уровнем галектина-3 выше и ниже рассчитанного порогового значения (таблица 5).

Таблица 5 - Сравнительный анализ исхода состояния нефротрансплантата и концентрации галектина-3

Исходы	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%)	

Среди 41 реципиента почки с концентрацией 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 ($p=0,021$).

Был проведен анализ прогностической значимости определения уровня галектина-3 в отношении исхода состояния трансплантата у реципиентов почки (таблица 6).

Таблица 6 - Прогностические характеристики измерения уровня галектина-3 при прогнозировании неблагоприятного исхода состояния нефротрансплантата при уровне выше пороговому значению

Биомаркер	RR	Границы 95% ДИ	Se	Sp	PPV	NPV	p-уровень
галектин-3	2,89	[1,17–7,11]	76,2%	56,1%	76%	56%	0,021

RR – relative risk, относительный риск; Se – sensitivity, чувствительность; Sp – specificity, специфичность; PPV – positive predictive value, положительное прогностическое значение теста; NPV – negative predictive value, отрицательное прогностическое значение теста

Анализ прогностических характеристик определения уровня галектина-3 в отношении исхода состояния аллотрансплантата у реципиентов почки показал, что у реципиентов 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 ($RR=2,89 \pm 0,46$ [95% ДИ 1,17–7,11]) при показателях чувствительности 76,2% и специфичности 56,1% теста.

Результаты настоящей работы показали, что галектин-3, в отличие маркеров, отражающих нарушение функции трансплантата почки, обладает прогностической значимостью в отношении развития неблагоприятного исхода дисфункции трансплантата (хроническая дисфункция трансплантата и/или переход на гемодиализ), в среднем, за полгода до его наступления.

Пороговый уровень галектина-3, 7,63 нг/мл, позволяет выделить реципиентов с дисфункцией нефротрансплантата, у которых риск развития неблагоприятного исхода в 3 раза выше, чем у остальных реципиентов с дисфункцией.

ВЫВОДЫ

1. Концентрация галектина-3 в крови реципиентов почки превышает таковую у здоровых лиц ($p=0,017$), не зависит от возраста, пола и концентрации такролимуса в крови; не связана с большинством лабораторных показателей крови, прямо коррелирует с концентрацией креатинина ($r=0,179$; $p=0,039$) и обратно коррелирует с величиной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) трансплантата ($r = -0,174$; $p = 0,043$)

2. Концентрация галектина-3 у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата достоверно выше, чем у реципиентов без таковой ($p=0,003$)

3. Не выявлено значимых различий уровня галектина-3 у реципиентов почки с дисфункцией трансплантата при остром канальцевом некрозе, остром клеточном, остром гуморальном отторжении, интерстициальном фиброзе и возвратном гломерулонефрите, выявляемым по результатам морфологического исследования

4. Уровень галектина-3 достоверно выше у реципиентов с дисфункцией трансплантата с неблагоприятным исходом (хроническое отторжение трансплантата и/или переход на гемодиализ) ($p=0,037$) по сравнению с реципиентами с благоприятным исходом

5. 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 ($RR=2,89\pm0,46$ [95% ДИ 1,17–7,11]) раза выше, по сравнению с остальными реципиентами почки с дисфункцией трансплантата при показателях чувствительности 76,2% и специфичности 56,1% теста

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Измерение концентрации галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки целесообразно для прогнозирования неблагоприятного исхода дисфункции трансплантата

Повышение уровня галектина-3 выше порогового значения (7,63 нг/мл) позволяет выявить реципиентов с риском развития неблагоприятного исхода дисфункции трансплантата, в среднем, за полгода до его наступления

Определение концентрации галектина-3 может иметь значение для персонализированного подхода к тактике ведения реципиентов почки с дисфункцией трансплантата

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Великий, Д.А. Галектин-3 у реципиентов солидных органов: роль в развитии патологии трансплантата и перспективы применения / Д.А. Великий, М.А. Особливая, О.П. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. XXV, № 2. – С. 129–139.
2. Особливая, М.А. Изменение концентрации галектина-3 при дисфункции трансплантата у реципиентов почки / М.А. Особливая, Д.А. Великий, О.П. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. 25. – № 5. – С.138.
3. Анализ концентрации TGF- β 1 у реципиентов с дисфункцией трансплантированной почки / С.О. Шарапченко, А.А. Мамедова, М.А. Особливая [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов – 2023. – Т. 25. – № 5. – С.139.
4. Диагностическая значимость TGF- β 1 у реципиентов с дисфункцией трансплантированной почки / О.П. Шевченко, С.О. Шарапченко, М.А. Особливая [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. XXV, №4. – С. 130– 138.
5. Галектин-3 у реципиентов с дисфункцией трансплантированной почки: анализ прогностической значимости / Д.А. Великий, С.О. Шарапченко, М.А. Особливая [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2024. – Т. XXVI, № 3. – С. 159 – 167.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТП- аллотрансплантация трупной почки

АЛТ- аланинаминотрансфераза

АСТ- аспартатаминотрансфераза

ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России – федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ТП- трансплантация почки

ХБП- хроническая болезнь почек

СКФ- скорость клубочковой фильтрации

РАТП- родственная аллотрансплантация почки

ИФА- иммуноферментный анализ

МСР-1- моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1

ХГН- хронический гломерулонефрит

ВАРМС- врожденная аномалия развития мочевой системы

СД- сахарный диабет

RR – отношение рисков

Se – диагностическая чувствительность метода

Sr – диагностическая специфичность метода

ДИ – доверительный интервал

ОКО – Острое клеточное отторжение

ОКН – острый канальцевый некроз

AMR – Гуморальное (антителоопосредованное) отторжение

CNI-нефротоксичность – интерстициальный фиброз с признаками нефротоксичности ингибиторами кальциневрина