

Оценка маркеров дисфункции почечного трансплантата у больных сахарным диабетом 1-го типа после трансплантации почки и сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы

А.М. ГЛАЗУНОВА¹, М.С. АРУТЮНОВА¹, Е.В. ТАРАСОВ¹, Л.В. НИКАНКИНА¹, А.В. ИЛЬИН¹,
М.Ш. ШАМХАЛОВА¹, М.В. ШЕСТАКОВА¹, Я.Г. МОЙСЮК²

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

Резюме

Цель исследования. Изучить маркеры дисфункции почечного трансплантата у больных сахарным диабетом 1-го типа (СД-1) после трансплантации почки (ТП) и сочетанной ТП и поджелудочной железы (СТПЖиП).

Материалы и методы. В исследование включили 20 пациентов после успешной СТПЖиП и 41 пациента после ТП (из них 21 получали постоянную подкожную инфузию инсулина с помощью инсулинового дозатора, 20 — многократные инъекции инсулина). Посттрансплантационный период на момент включения пациентов с ТП составлял 8 (7; 8) мес, группы с СТПЖиП — 11 (8; 18) мес. Контрольную группу составили 15 пациентов с СД-1 без диабетической нефропатии. Пациенты сопоставимы по полу, возрасту и длительности СД-1. Через 9 мес наблюдения определены основные биомаркеры дисфункции нефротрансплантата с помощью стандартных наборов: Цистатин С (Cys C; сыворотка, моча); NGAL, KIM-1, Подоцин, Нефрин, IL-18, MMP-9 (моча), TGF-β₁, VEGF-A, Остеопонтин (OPN; сыворотка крови). Забор крови осуществляли натощак, исследовали утреннюю порцию мочи.

Результаты. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов после трансплантации соответствовала стадии С2, альбуминурия категории А1 хронической болезни почек. Несмотря на успешную СТПЖиП в группе пациентов с СД-1, как и в группе пациентов после изолированной ТП, выявлено статистически значимое повышение уровня маркеров дисфункции почек (Cys C, NGAL, Подоцин, OPN) по сравнению с контрольной группой независимо от компенсации углеводного обмена. Определен высокий уровень и отрицательная связь уровня Cys C крови с СКФ ($r=-0,36$; $p<0,05$) и положительная с уровнем альбуминурией ($r=0,40$; $p<0,05$), а также прямая связь концентрации подоцина в моче с уровнем креатинина в крови ($r=0,35$; $p<0,05$) и NGAL с альбуминурией ($r=0,35$; $p<0,05$) у реципиентов после трансплантации.

Заключение. Высокие уровни биомаркеров дисфункции почечного трансплантата у обследованных пациентов (включая лиц после СТПЖиП) отражают персистенцию повреждения микроструктур трансплантатов при клинически стабильной функции.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, трансплантация поджелудочной железы и почки, трансплантация почки, биомаркеры дисфункции почечного трансплантата, осложнения сахарного диабета.

Evaluation of markers for renal graft dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus after kidney transplantation and simultaneous pancreas-kidney transplantation

А.М. GLAZUNOVA¹, М.С. ARUTYUNOVA¹, Е.В. TARASOV¹, Л.В. NIKANKINA¹, А.В. ILYIN¹, М.Ш. SHAMKHALOVA¹,
М.В. SHESTAKOVA¹, Ya.G. MOYSYUK²

¹Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Acad. V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantation and Artificial Organs, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To study the markers of renal graft dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) after kidney transplantation (KT) and simultaneous pancreas-kidney transplantation (SPKT).

Subjects and methods. The investigation enrolled 20 patients after successful SPKT and 41 patients after KT (of them 21 received continuous subcutaneous insulin infusion with an insulin doser; 20 had multiple insulin injections). The periods after KT and SPKT at patient inclusion were 8 (7; 8) and 11 (8; 18) months, respectively. A control group comprised 15 patients with T1DM without diabetic nephropathy. The patients were matched for gender, age, and T1DM duration. At a 9-month follow-up, the main biomarkers of kidney graft dysfunction were identified using the standard kits: Cystatin C (Cys C; serum; urine), NGAL, Podocin, and OPN) versus the control group regardless of the compensation for glucose metabolism. It was found that the level of Cys C was high and correlated negatively with GFR ($r=-0.36$; $p<0.05$) and positively with the level of albuminuria ($r=0.40$; $p<0.05$). There was also a direct correlation of urinary podocin concentrations with blood creatinine levels ($r=0.35$; $p<0.05$) and that of NGAL with albuminuria ($r=0.35$; $p<0.05$) in recipients after transplantation.

Results. The posttransplantation glomerular filtration rate (GFR) in the patients corresponded to Stage C2; albuminuria did to Category A1 chronic kidney disease. Despite successful SPKT in the group of patients with T1DM, as in that of patients after isolated KT, there was a statistically significant increase in the level of kidney dysfunction markers (Cys C, NGAL, Podocin, and OPN) versus the control group regardless of the compensation for glucose metabolism. It was found that the level of Cys C was high and correlated negatively with GFR ($r=-0.36$; $p<0.05$) and positively with the level of albuminuria ($r=0.40$; $p<0.05$). There was also a direct correlation of urinary podocin concentrations with blood creatinine levels ($r=0.35$; $p<0.05$) and that of NGAL with albuminuria ($r=0.35$; $p<0.05$) in recipients after transplantation.

Conclusion. The high levels of biomarkers for kidney graft dysfunction in the examinees (including subjects after SPKT) reflect the persistence of graft microstructural injuries in clinically stable function.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic nephropathy, pancreas-kidney transplantation; kidney transplantation; biomarkers for kidney graft dysfunction; complications of diabetes mellitus.

ДН — диабетическая нефропатия
МИИ — многократные инъекции инсулина
ППИИ — подкожная инфузия инсулина с помощью инсулинового дозатора
ПТГ — паратиреоидный гормон
СД-1 — сахарный диабет 1-го типа
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СТПЖиП — сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы
ТП — трансплантация почки
ХДТ — хроническая дисфункция трансплантата

ЦМВИ — цитомегаловирусная инфекция
Cys C — цистатин С
IL-18 — интерлейкин-18
KIM-1 — молекула повреждения почек 1-го типа
MMP-9 — матриксные металлопротеиназы
NGAL — липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов
OPN — остеопонтин
TGF- β 1 — трансформирующий β 1-фактор роста
VEGF — фактор роста эндотелия сосудов

Хроническая дисфункция трансплантата (ХДТ) — предвестник большинства потерь трансплантатов. Несмотря на впечатляющее влияние современных иммуносупрессоров и антибактериальной терапии на снижение частоты острых, а также хронических потерь трансплантатов, основные риски, представляющие опасность для реципиентов почечного трансплантата, являются смерть от сосудистой патологии, онкология, инфекционные заболевания и потеря аллотрансплантата вследствие ХДТ [1]. По данным NKF-K/DOQI (National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), определение клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в настоящее время служит одним из наиболее надежных показателей функции почек [2] и долгосрочной выживаемости трансплантата [3]. Поскольку эти стандартные неинвазивные методы не всегда чувствительны и специфичны на ранних стадиях повреждения почечной ткани и повышение уровня данных маркеров занимает длительный период между повреждением и клиническими, биохимическими проявлениями, а пункционная биопсия трансплантата ассоциирована с различными осложнениями [4], все большее внимание уделяется поиску новых неинвазивных маркеров [5] для определения функции, раннего поражения, а также оценки отдаленных исходов и прогнозирования отторжения нефротрансплантата. За последние несколько лет разработаны молекулярно-биологические методы, успешно позволяющие идентифицировать различные типы биомаркеров, использующихся для мониторинга состояния почечного трансплантата [6, 7].

Цель исследования — изучить маркеры дисфункции почечного трансплантата у больных сахарным диабетом 1-го типа (СД-1) после трансплантации почки (ТП) и со-

четанной трансплантации почки и поджелудочной железы (СТПЖиП).

Материалы и методы

В исследование включили 76 больных, из них 41 пациент с СД-1 после изолированной ТП (1-я группа: 21 пациент на постоянной подкожной инфузией инсулина с помощью инсулинового дозатора — ППИИ), 20 человек на многократных инъекциях инсулина — МИИ (2-я группа), 20 человек после успешно проведенной СТПЖиП (3-я группа), группа контроля из 15 человек с длительным течением СД-1 без диабетической нефропатии — ДН (4-я группа). Пациенты сопоставимы по полу, возрасту и длительности СД-1. Всем пациентам проводили общеклиническое и биохимические исследования крови и мочи с оценкой функции почек (определение уровня креатинина в сыворотке крови, расчет СКФ по формуле СКД-ЕР1, анализ мочи на экскрецию альбумина, отношение альбумин/креатинин), показателей фосфорно-кальциевого обмена (кальций, фосфор, фосфорно-кальциевое произведение, паратиреоидный гормон — ПТГ, витамин D), липидного состава крови (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды), компенсации углеводного обмена (гликированный гемоглобин — HbA_{1c}).

Всем пациентам, включенным в исследование, определяли основные биомаркеры дисфункции почечного трансплантата с помощью стандартных наборов фирм «eBioscience» — transforming growth factor β ₁ — трансформирующий β ₁-фактор роста — TGF- β ₁, VEGF — vascular endothelial growth factor — фактор роста эндотелия сосудов — VEGF-A (сыворотка), матриксные металлопротеиназы — MMP-9, интерлейкин-18 — IL-18, IP-10 (моча); «BioVendor» — Cystatin C (Cys C, сыворотка, моча); BCM — липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов — neutrophil gelatinase-associated lipocalin — NGAL (моча), USCN — молекула повреждения почек 1-го типа — kidney injury molecule-1 — KIM-1 (моча), Подоцин (моча), Нефрин (моча), Остеопонтин (OPN, сыворотка). Образцы крови брали натощак, исследовали утреннюю порцию мочи. Мочу центрифугировали при угловой скорости 3000 об/мин, кровь — при температуре 4 °С. Исследование выполнено на базе лаборатории клинической биохимии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Для осуществления статистического анализа полученных данных использовали статистический пакет Statistica («StatSoft Version 8.0», США). Наличие и характер связей между исследуемыми показателями определяли с помощью непараметрического корреляционного анализа по Спирмену. Достоверной считали корреляцию при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде медианы (25-й и 75-й перцентили). Для оценки значимости разли-

Сведения об авторах:

Арутюнова Маргарита Станиславовна — клинический аспирант отделения диабетической нефропатии и гемодиализа

Тарасов Евгений Владимирович — врач-эндокринолог отделения диабетической нефропатии и гемодиализа

Никанкина Лариса Вячеславовна — в.н.с. клинко-диагностической лаб.

Ильин Александр Викторович — зав. клинко-диагностической лаб.

Шамхалова Минара Шамхаловна — д.м.н., зав. отделением диабетической нефропатии и гемодиализа

Шестакова Марина Владимировна — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, дир. Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр»

Мойсюк Ян Геннадьевич — д.м.н., проф., зав. отделением трансплантации печени и почки

Контактная информация:

Глазунова Александра Михайловна — н.с. отделения диабетической нефропатии и гемодиализа; 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; e-mail: glazunova.alex@yandex.ru

Таблица 1. Характеристика обследованных больных СД-1

| Параметр | Группа | | | |
|---|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| | 1-я (ТП на ППИИ; n=21) | 2-я (ТП на МИИ; n=20) | 3-я (СТПЖиП; n=20) | 4-я (СД-1 без ДН; n=15) |
| М/Ж | 7/14 | 7/13 | 7/13 | 5/10 |
| Возраст, годы | 40 (34; 45) | 41 (32; 45) | 35 (33; 44) | 30 (27; 42) |
| ИМТ, кг/м ² | 22 (20; 26) | 21,8 (20,3; 26,3) | 19,9 (18; 23) | 22,2 (20,1; 25) |
| Длительность СД, годы | 28 (22; 36) | 29 (22; 35) | 24 (21; 31) | 20 (19; 38) |
| Длительность ДН, годы | 8 (6; 15) | 13 (11; 18) | 11 (8; 18) | — |
| Длительность диализа, годы | 4 (4; 6) | 4 (1; 5,5) | 2 (1; 1,3) | — |
| Период после трансплантации, мес | 8 (7; 36) | 8 (6; 36) | 18 (12; 27) | — |
| Диабетическая ретинопатия | 21 (100) | 20 (100) | 20 (100) | 13 (86,6) |
| Диабетическая дистальная полиневропатия | 21 (100) [∞] | 20 (100) [∞] | 20 (100) [§] | 8 (53,3) |
| Автономная невропатия: | | | | |
| кардиоваскулярная форма | 12 (57) | 12 (60) | 12 (60) | 1 (6,6) |
| гастроинтестинальная форма | 7 (33,3) [*] | 13 (65) | 11 (55) | — |
| урогенитальная форма | 4 (19) [*] | 13 (65) | 5 (25) | — |
| нераспознавание гипогликемии | 12 (56,4) | 14 (70) | — | 3 (20) |
| HbA _{1c} , % | 9 (8,7; 10) ^{*,∞} | 9,4 (9; 9,8) ^{*,∞} | 5,4 (5,2; 5,6) [∞] | 8,1 (7; 9) |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² | 70 (57; 82) [∞] | 65 (50; 86) [∞] | 87,6 (70; 94,4) [§] | 112 (103,6; 109) |
| Отношение альбумин/креатинин, мг/ммоль | 1,5 (1,08; 2,8) | 2,8 (1,6; 5,4) [∞] | 2,6 (0,6; 5,9) | 0,8 (0,5; 1,4) |
| Гемоглобин крови, г/л | 126 (113; 136) | 125 (118; 133,5) | 116 (109; 128,5) [∞] | 137 (126; 150) |
| Паратгормон, пмоль/л | 65,2 (52,9; 139,4) | 72,4 (52,5; 133,5) | 78 (62,3; 73,5) | 41,8 (37,8; 42) |
| САД, мм рт.ст. | 128 (113; 130) | 130 (115; 140) [#] | 120 (110; 130) | 120 (110; 135) |
| ДАД, мм рт.ст. | 70 (70; 80) | 80 (70; 85) | 70 (70; 80) | 70 (70; 80) |
| Атеросклероз артерий нижних конечностей | 20 (95,2) [∞] | 20 (100) [∞] | 20 (100) [∞] | 4 (26,6) |

Примечание. Здесь и в табл. 2—3: данные представлены в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль) или абсолютного числа больных (%). $p < 0,0125$ при сравнении следующих групп: * — 1-й со 2-й; # — 1-й или 2-й с 3-й; ∞ — 1-й или 2-й с 4-й; § — 3-й с 4-й. Поправка Бонферрони ($p < 0,0125$ при сравнении 4 групп). ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 2. Характеристика донорского материала

| Параметр | Группа | | |
|------------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|
| | 1-я (ТП на ППИИ; n=21) | 2-я (ТП на МИИ; n=20) | 3-я (СТПЖиП; n=20) |
| М/Ж | 13/8 | 11/11 | 4/16 |
| Возраст донора, годы | 50 (33; 55) [#] | 46 (30; 51) [#] | 29 (25; 33) |
| Асистолический/систолический донор | 1/20 | 4/16 | 0/20 |
| Родственная/трупная трансплантация | 4/17 | 5/15 | 0/20 |
| HLA miss-match | 4 (3,5; 4,5) | 4 (4; 5) | 5 (4; 5) |
| Время холодовой ишемии ТП, ч | 11,5 (1; 17) [#] | 11 (1,5; 17) [#] | 8 (7; 10) |
| Время холодовой ишемии ПЖ, ч | — | — | 8 (6; 9) |

Примечание. HLA miss-match — число несовпадений по HLA-антигенам (мисс-матч). Поправка Бонферрони ($p < 0,016$ при сравнении 3 групп).

чий между исследуемыми группами использовали критерий Манна—Уитни.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика обследованных больных СД-1 (ТП фоне на ППИИ и МИИ), СТПЖиП и лиц без ДН представлена в табл. 1.

У пациентов, включенных в исследование, констатированы длительное течение СД-1, отсутствие компенсации углеводного обмена на всем протяжении заболевания, раннее развитие диабетических осложнений (микро-

и макроангиопатий), поздняя диагностика ДН с несвоевременным назначением нефропротективной терапии, экстренным началом терапии, замещающей функцию почек. Тем не менее ТП у данных пациентов обеспечила улучшение качества жизни, отказ от диализа, нормализацию функции почек, параметров минерально-костных нарушений, анемии, артериального давления, а в случае с сочетанием трансплантацией поджелудочной железы — независимость от внешнего инсулина.

Все 4 группы сопоставимы по полу, возрасту, длительности основного заболевания. СКФ у пациентов по-

Таблица 3. Маркеры дисфункции почечного трансплантата у больных СД-1 после трансплантации

| Параметр | Группа | | | |
|-----------------------|---------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| | 1-я (ТП на ППИИ; n=21) | 2-я (ТП на МИИ; n=20) | 3-я (СТПЖиП; n=20) | 4-я (СД-1 без ДН; n=15) |
| TGF-β1 (кровь), пг/мл | 32 999 (24 514; 3917) | 24 473 (21 752; 33 330) | 25 139 (11 367; 2862) | 26 986 (17 347; 4266) |
| VEGF-A (кровь), пг/мл | 471,9 (296; 530,6) [#] | 407,6 (301,6; 522,2) [#] | 226,6 (177,8; 367,4) | 467,4 (288,3; 474,8) |
| Cys C (кровь), нг/мл | 1047 (985; 1295) ^{*,∞} | 1252,9 (1151; 1540) ^{#,∞} | 1113,32 (986; 1257) [§] | 728,8 (592,9; 765,3) |
| OPN (кровь), нг/мл | 3,51 (2,7; 4,9) ^{#,∞} | 4,28 (2,8; 8,2) [∞] | 4,71 (3,6; 12,7) [§] | 2,86 (2,2; 3,1) |
| ММР-9 (моча), нг/мл | 1,15 (1,1; 1,7) | 1,30 (1,2; 1,9) [#] | 1,10 (0,9; 1,3) | 1,22 (1,0; 1,3) |
| IL-18 (моча), нг/мл | 17,83 (17,32; 18,36) | 17,83 (17,32; 18,36) | 18,36 (17,83; 18,90) | 18,36 (17,83; 18,90) |
| Cys C (моча), нг/мл | 10407 (5812; 16306) | 15574 (7518; 28397) | 13329 (7006; 24624) | 14701 (3643; 26666) |
| Подоцин (моча, нг/мл) | 0,41 (0,18; 0,51) [#] | 0,49 (0,26; 0,69) | 0,56 (0,38; 0,79) [§] | 0,36 (0,1; 0,51) |
| Нефрин (моча), нг/мл | 0,0 (0,0; 0,1) | 0,0 (0,0; 0,1) | 0,0 (0,0; 0,07) | 0,07 (0,0; 0,1) |
| KIM-1 (моча), пг/мл | 211,8 (83,3; 368,4) | 314,9 (152,1; 508,6) | 338,7 (191,3; 594,0) | 359,2 (204,4; 494,5) |
| NGAL (моча), нг/мл | 2,4 (1,7; 6,7) [*] | 7,8 (2,8; 14,5) [∞] | 2,9 (1,8; 12,0) [§] | 2,3 (1,7; 7,3) |

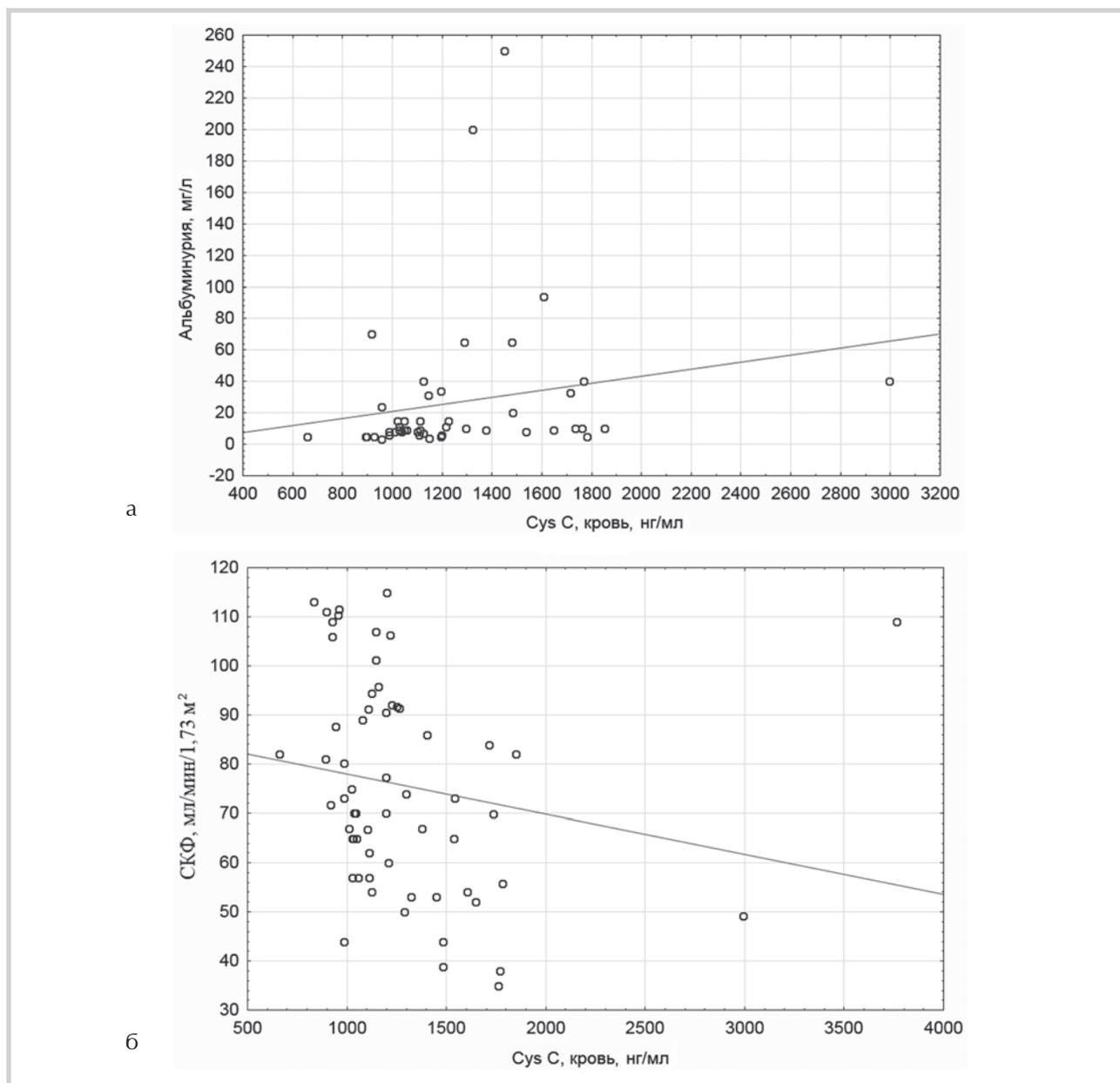


Рис. 1. Взаимосвязь концентрации Cys C в крови и альбуминурии (а), СКФ (б), Cys C в моче и уровня креатинина в крови (в), отношения альбумин/креатинин (г).

сле трансплантации в основном соответствовала стадии С2 хронической болезни почек, но была значительно ниже, чем в группе без ДН. Альбуминурия также не различалась в первых 3 группах (в основном категория А1). Все пациенты после трансплантации получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, антиагрегантную и антигипертензивную терапию (преимущественно из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II), гиполипидемическую терапию.

Доноры в группе СТПЖиП являлись практически «идеальными» с диагностированной смертью головного мозга и наименьшим периодом холодовой ишемии трансплантата со средним возрастом 29 лет. Все пациенты были

совместимы по системе АВ0. У всех выявлена отрицательная проба (кросс-матч) (табл. 2).

Проанализированы маркеры повреждения клубочков и канальцевого аппарата почек, продукты обмена внеклеточного матрикса, факторы роста и иммуновоспалительные факторы (табл. 3).

Уровень Cys C в сыворотке крови в 3 группах пациентов после трансплантации оказался значительно выше, чем в группе контроля, что, возможно, свидетельствует о нарушении функции почек даже в группе пациентов после СТПЖиП. Самым высоким этот показатель оказался в группе пациентов, получающих МИИ. Закономерно нами выявлена положительная корреляция с концентрацией креатинина в крови ($r=0,45$; $p<0,05$) с альбуминурией

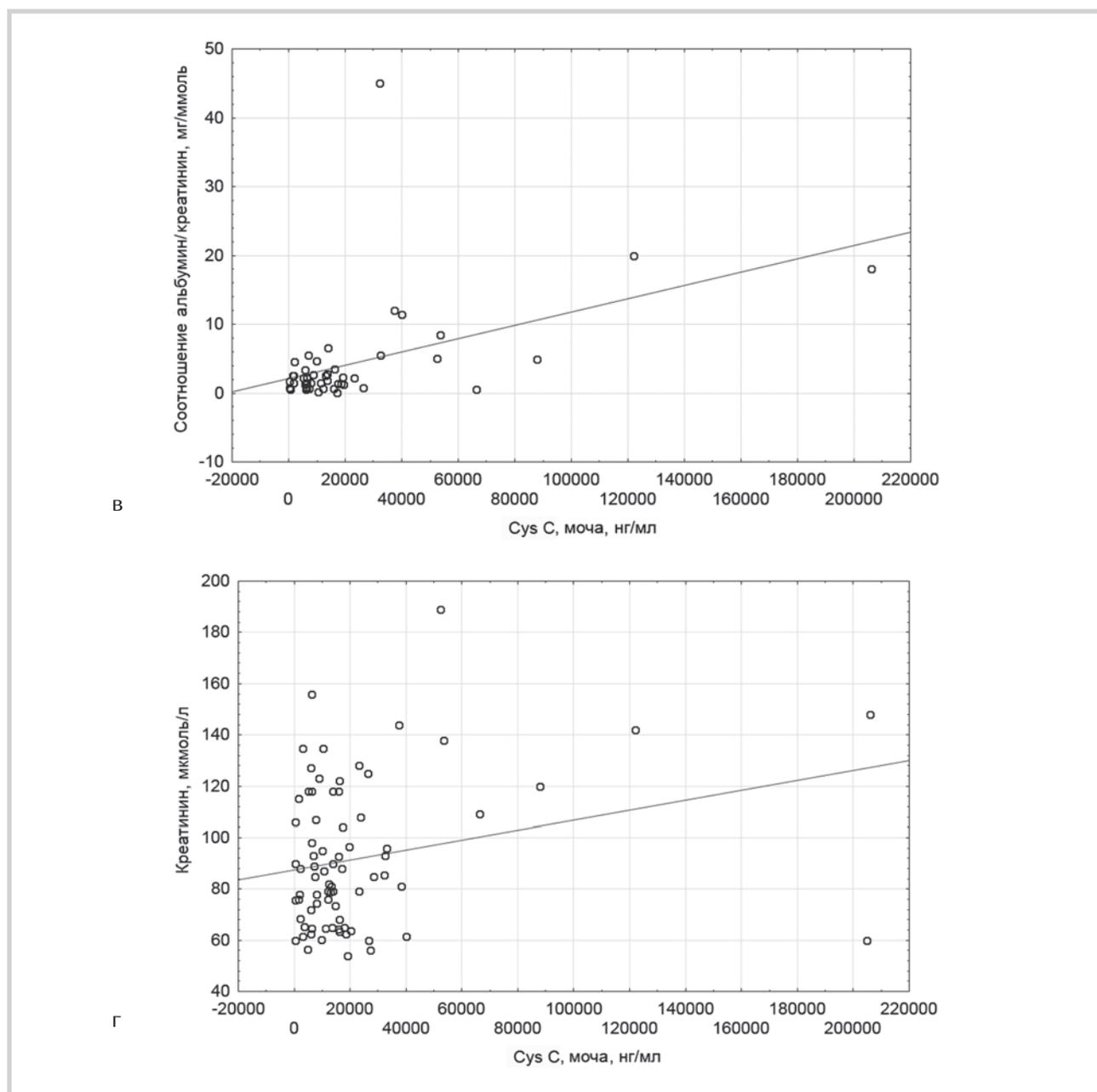


Рис. 1. Взаимосвязь концентрации Cys C в крови и альбуминурии (а), СКФ (б), Cys C в моче и уровня креатинина в крови (в), отношения альбумин/креатинин (г).

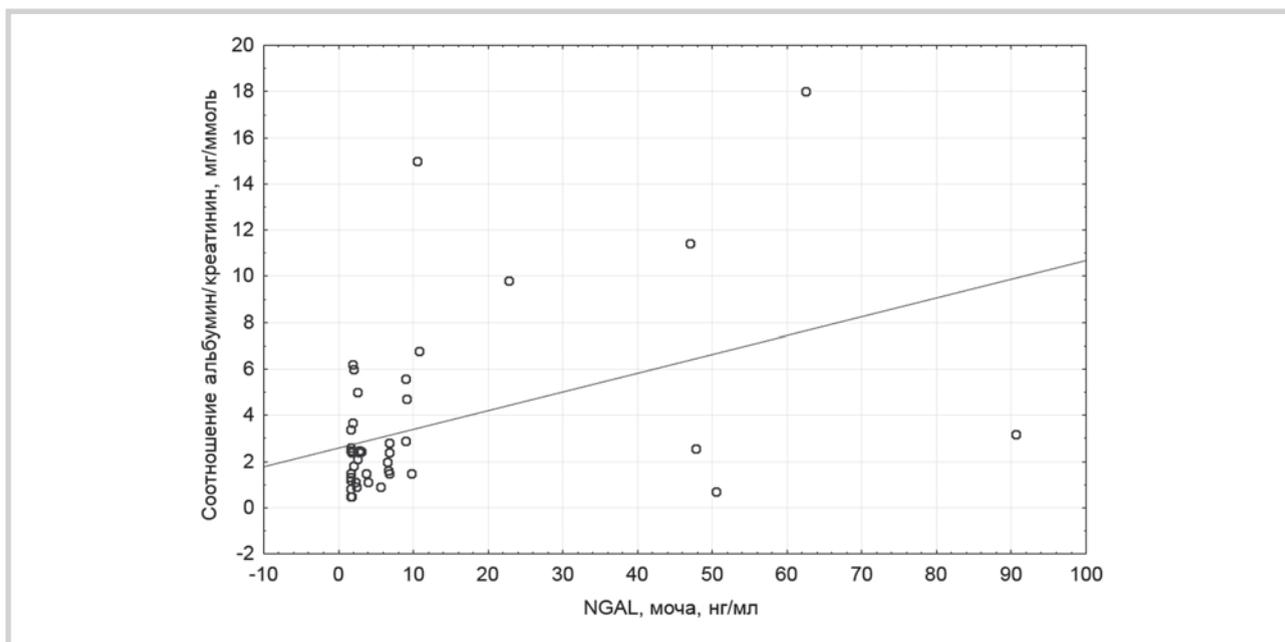


Рис. 2. Взаимосвязь уровня NGAL и отношения альбумин/креатинин.

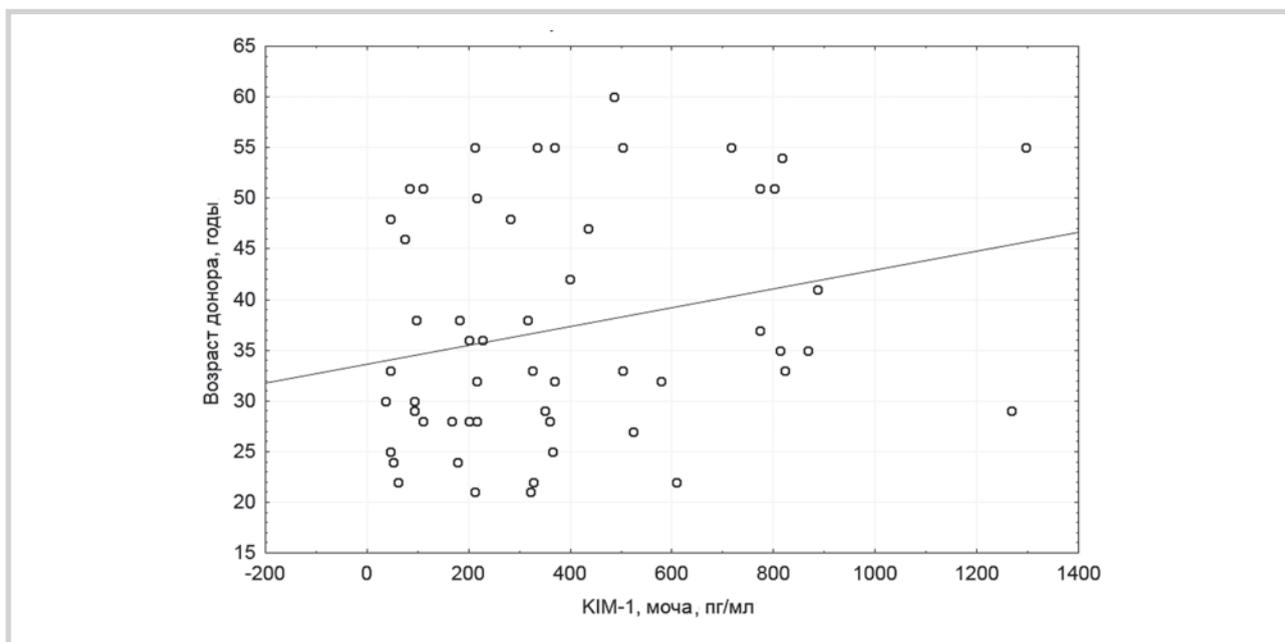


Рис. 3. Взаимосвязь уровня KIM-1 и возраста донора.

($r=0,40$; $p<0,05$) и отношением альбумин/креатинин ($r=0,36$; $p<0,05$), а также отрицательная корреляция со СКФ ($r=-0,37$; $p<0,05$) (рис. 1), что согласуется с данными литературы [8].

Примечательна определенная в настоящем исследовании прямая корреляция между уровнем Cys C в сыворотке крови и наличием отторжения нефротрансплантата в анамнезе у пациентов после трансплантации ($r=0,27$; $p<0,05$). По данным литературы, эпизоды острого отторжения в первые 6 мес после трансплантации повышают риск его потери в отдаленный период до 50% [9].

При сравнении уровня маркера Cys C в моче в группе пациентов, перенесших трансплантацию, между собой и с

группой контроля статистически значимых различий не выявлено. Однако определена прямая корреляция с уровнем креатинина в крови ($r=0,35$; $p<0,05$) и отношением альбумин/креатинин ($r=0,30$; $p<0,05$) в группе пациентов после трансплантации, отрицательная с Cys C в крови ($r=-0,30$; $p<0,05$) (см. рис. 1).

Данный маркер в нашем исследовании ассоциирован с наличием мочевого инфекции у пациентов, перенесших трансплантацию ($r=0,38$; $p<0,05$). Следует отметить, что наличие пиелонефрита ассоциировано с интерстициальным поражением почечного аллотрансплантата [10] и данный процесс может активировать аутоиммунный ответ реципиента на донорский орган, а впослед-

ствии способствовать острому или хроническому отторжению [11].

Другой очень чувствительный и ранний маркер повреждения почек — NGAL; у пациентов, перенесших трансплантацию, его уровень в моче также выше, чем в группе контроля. Этот показатель оказался наиболее высоким в группе пациентов с режимом МИИ. Экскреция NGAL возрастала пропорционально с прогрессированием уровня альбуминурии ($r=0,35$; $p<0,05$) и отношения альбумин/креатинин ($r=0,40$; $p<0,05$) (рис. 2), что согласуется с результатами других исследований [12].

По данным ряда источников, NGAL является также маркером системного воспаления [13]. Нами получена умеренная корреляция уровня маркера NGAL в группе пациентов после трансплантации с пиелонефритом трансплантата ($r=0,46$; $p<0,05$). Одной из возможных при-

чин в развитии пиелонефрита у данных пациентов могла быть урогенитальная форма автономной невропатии, которая коррелировала с уровнем NGAL ($r=0,33$; $p<0,05$).

М. Timmeren и соавт. [14] показали, что KIM-1, определяемая в диагностически значимых количествах в моче при повреждении эпителиальных клеток почек, является независимым предиктором потери аллотрансплантата. Повышенный уровень маркера ассоциирован с протеинурией, возрастом донора и низким клиренсом креатинина. Известно, что возраст донора достоверно коррелирует с высокой частотой формирования ХДТ [15]. В нашем исследовании мы обнаружили, что в группе пациентов, перенесших трансплантацию, высокий уровень KIM-1 коррелировал с более старшим возрастом донора ($r=0,30$; $p<0,05$) (рис. 3), определяющим сниженную массу действующих нефронов, способных вызывать недостаточ-

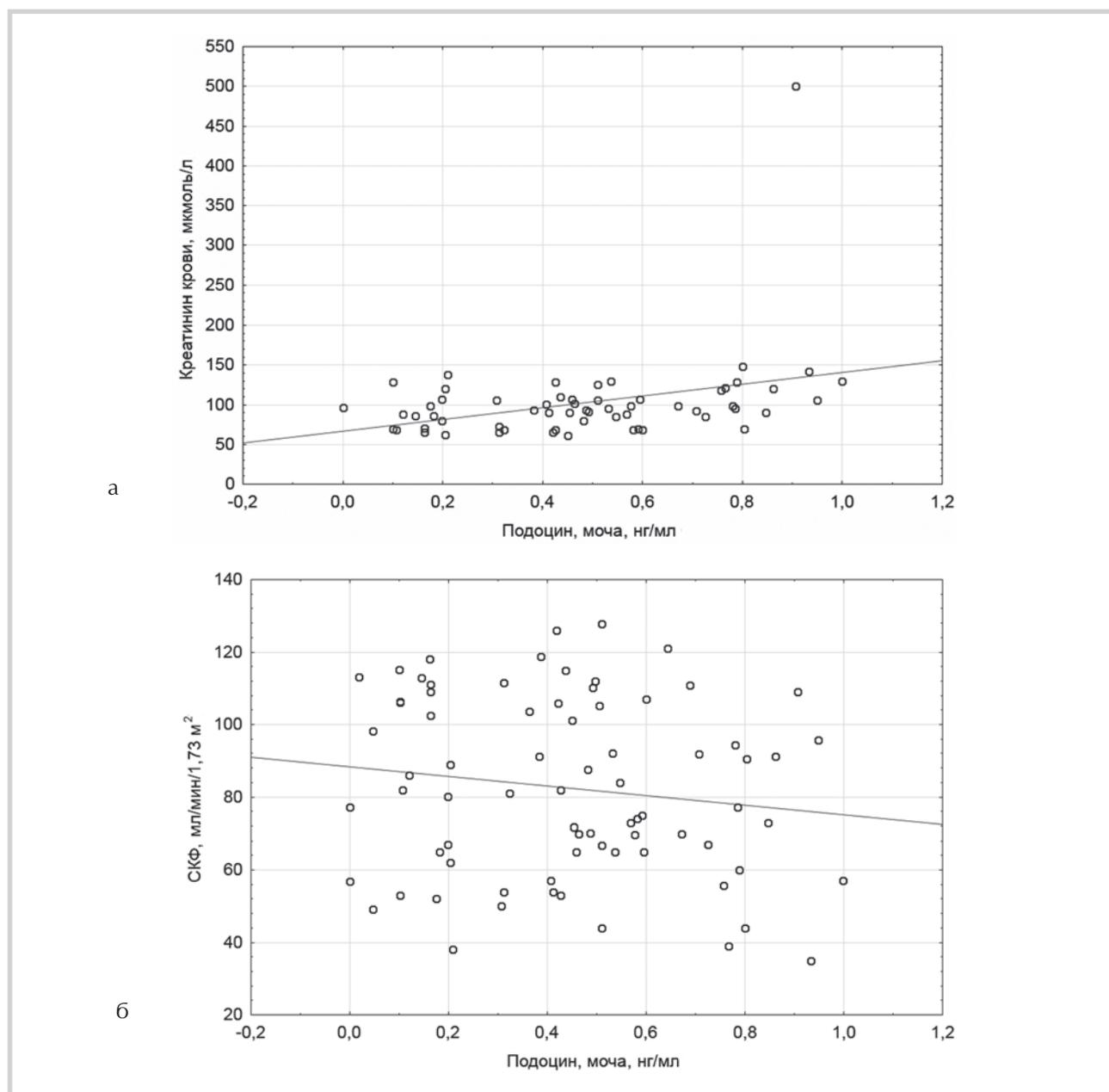


Рис. 4. Взаимосвязь уровня подоцина и креатинина в крови (а), СКФ (б).

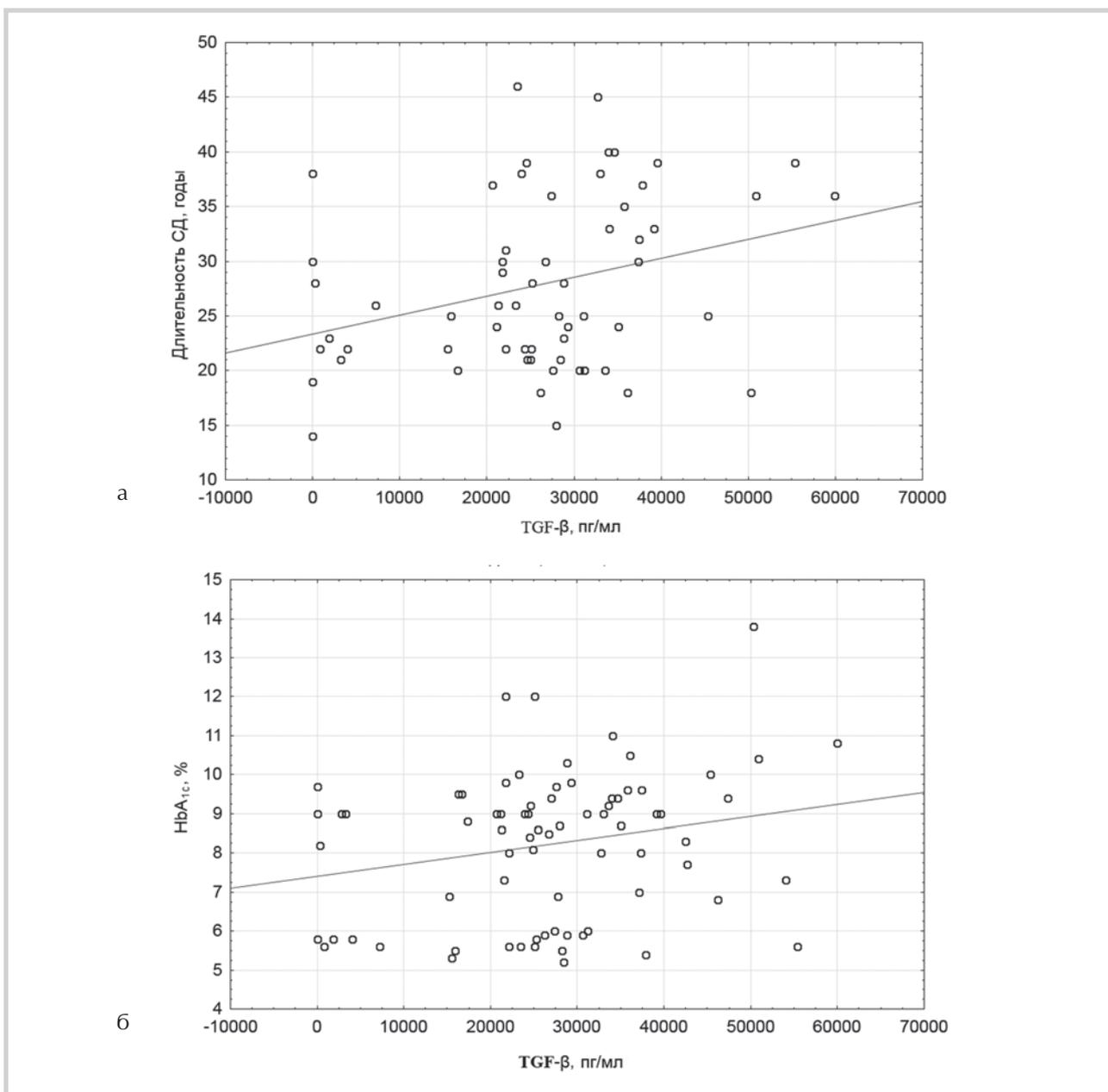


Рис. 5. Взаимосвязь уровня TGF-β и длительности СД (а), уровня HbA_{1c} (б).

ность трансплантата [15]. Кроме того, исследуемый показатель отрицательно коррелировал с различием по СКФ в разных группах ($r=-0,27$; $p<0,05$).

Развитие подоцитурии рассматривается в качестве маркера повреждения почечного фильтра. При этом уровень данного маркера в группе контроля оказался наименьшим, что соответствовало референсным показателям для данной категории больных без ДН. Следует обратить внимание на достоверно повышенный уровень почечного маркера в группе СТПЖИП по сравнению с группой ТП на фоне ППИИ. Возможна связь такого повышения с более частым осложнением иммуносупрессивной терапии в группе СТПЖИП ($r=0,44$; $p<0,05$) по сравнению с группой больных с изолированной ТП ($r=0,32$; $p<0,05$). Уровень подоцина напрямую ассоциирован с концентрацией кре-

атинина в крови ($r=0,35$; $p<0,05$) и обратно пропорционален СКФ ($r=-0,29$; $p<0,05$) (рис. 4). Аналогичные данные получены в исследовании J. Pirrin и соавт. [16].

Подобных результатов, как при подоцитурии, по уровню экскреции нефрина (основного специфического белка подоцитов) нами не получено.

В настоящее время TGF-β рассматривается в качестве одного из ключевых медиаторов повреждения почек. Развитие фиброза при ДН связано с повышенным уровнем профиброгенного TGF-β [17]. Средние концентрации TGF-β в нашем исследовании не различались между группами. Однако полученные данные продемонстрировали прямую корреляцию с длительностью СД ($r=0,25$; $p<0,05$) в группах пациентов после трансплантации и слабую корреляцию с уровнем HbA_{1c} через 6 мес после начала иссле-

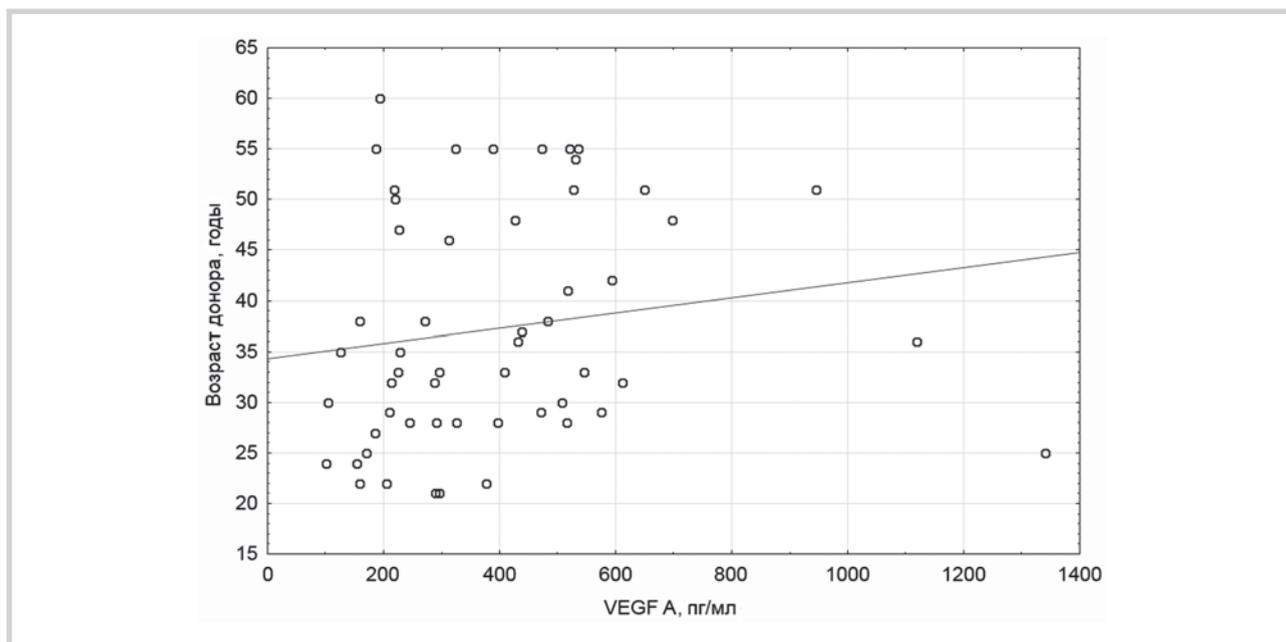


Рис. 6. Взаимосвязь уровня VEGF-A и возраста донора.

дования ($r=0,26$; $p<0,05$) в 1-й и 2-й группах (рис. 5). Однако следует отметить, что при оценке различий по уровню креатинина и СКФ у пациентов, перенесших трансплантацию, уровень TGF- β ассоциирован со снижением СКФ ($r=0,40$; $p<0,05$).

Концентрация VEGF-A, связанного с дисфункцией эндотелия и почечной фильтрацией, значительно выше у пациентов после ТП как в группе получающих ППИИ, так и МИИ, по сравнению с таковой в группе СТПЖиП. При оценке данного фактора роста получена положительная ассоциация с возрастом донора ($r=0,29$; $p<0,05$) (рис. 6), а также отношением альбумин/креатинин ($r=0,36$; $p<0,05$).

В нашем исследовании концентрация ММР-9 в моче достоверно выше в группе пациентов с ТП на фоне МИИ. Однако ассоциация между концентрацией ММР-9 и наличием альбуминурии у наших пациентов не зарегистрирована. Умеренная корреляция прослеживалась в группе пациентов после трансплантации между уровнем ММР-9 и длительностью проведенного диализа в анамнезе ($r=0,30$; $p<0,05$), а также наличием атеросклероза нижних конечностей ($r=0,36$; $p<0,05$), в развитии и прогрессировании которого ММР играет важную роль [18].

У здоровых лиц уровень IL-18 в моче практически не определяется и повышается лишь при повреждении почечной ткани [18]. Следы маркера IL-18 определялись преимущественно в группе больных после СТПЖиП. Вероятно, это обусловлено наличием умеренной корреляции с преобладанием цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в анамнезе у данных больных ($r=0,54$; $p<0,05$). Полученные нами результаты согласуются с данными зарубежной литературы, согласно которым у реципиентов СТПЖиП риск развития ЦМВИ существенно выше, чем у пациентов после ТП [19].

Недавно проведенные исследования показали, что уровень OPN повышается при ишемическом и реперфузионном повреждении почечной ткани [20], отторжении нефротрансплантата, остром повреждении почек [21], а

также является надежным предиктором развития ДН, сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов с СД-1 [22]. Анализ OPN показал его статистически значимое увеличение у пациентов, перенесших СТПЖиП, получающих МИИ, в отличие от лиц с изолированной ТП на фоне ППИИ и группой контроля. В группе пациентов после трансплантации определены положительные корреляции уровня OPN с пиелонефритом ($r=0,39$; $p<0,05$), длительностью холодовой ишемией почечного аллотрансплантата ($r=0,31$; $p<0,05$), что подтверждает повышение уровня данного маркера при повреждении почечной ткани [23]. Высокий уровень OPN в сыворотке слабо коррелировал с проявлениями синдрома диабетической стопы ($r=0,25$; $p<0,05$) у пациентов, перенесших трансплантацию, что согласуется с данными ранее проведенного исследования у пациентов с СД-1 [22]. Определена тесная взаимосвязь биомаркера и атеросклероза нижних конечностей ($r=0,34$; $p<0,05$), а также отрицательная корреляция с концентрацией липопротеидов высокой плотности ЛПВП у пациентов после трансплантации ($r=-0,29$; $p<0,05$).

У пациентов после трансплантации выявлена умеренная положительная корреляция уровня OPN с наличием вторичного гиперпаратиреоза ($r=0,27$; $p<0,05$), который, безусловно, наблюдается у пациентов с ХБП. J. Lorenzen и соавт. [24] в своем исследовании оценивали влияние OPN на появление микрокальцинатов почечного аллотрансплантата в связи с гиперпаратиреозом при прогрессировании ХДТ.

Заключение

Таким образом, выявлено статистически значимое повышение уровня маркеров дисфункции почек в группе пациентов, перенесших трансплантацию, по сравнению с группой контроля, отражающее персистирующий процесс повреждения микроструктур почек, несмотря на значительное улучшение состояния. При этом следу-

ет отметить, что некоторые маркеры статистически значимо повышены в группе пациентов, перенесших СТПЖП. Эугликемия, являясь важным приобретением пациентов после операции, остается лишь одним фактором стабильности нефротранслтата. Без должного внимания к остальным многочисленным факторам (артериальное давление, липидный состав крови, анемия, длительность диализного периода, качество донорского материала, выраженность других осложнений СД,

состояние сердечно-сосудистой системы, стабильность концентрации иммуносупрессивных препаратов, осложнения иммуносупрессивной терапии, сопутствующие инфекции) будет формироваться неблагоприятный прогноз. Необходимо ориентировать пациентов этой группы, а также лиц с изолированной ТП на режим управления всеми факторами сохранения функции почек, стабилизации поздних осложнений СД.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Kim SC, Page EK, Knechtle SJ. Urine proteomics in kidney transplantation. *Transplantat Rev.* 2014;28(1):15-20. doi:10.1016/j.trre.2013.10.004
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
- First MR. Renal function as a predictor of long-term graft survival in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(suppl 1):i3-i6. doi:10.1093/ndt/gfg1027
- Rosner MH. *Biomarker in renal disease.* Chapter 6. Biomarker in kidney transplantation. Nova science Publisher inc; 2008.
- Hariharan S, McBride MA, Cohen EP. Evolution of Endpoints for Renal Transplant Outcome. *Am J Transplant.* 2003;3(8):933-941. doi:10.1034/j.1600-6143.2003.00176.x
- Ge F, Dai Q, Gong W. Biomarkers for renal transplantation: where are we? *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2013;6:187-191. doi:10.2147/IJNRD.S39806
- Gong W, Whitcher GH, Townamchai N, et al. Biomarkers for Monitoring Therapeutic Side Effects or Various Supratherapeutic Confounders after Kidney Transplantation. *Transplant Proceed.* 2012;44(5):1265-1269. doi:10.1016/j.transproceed.2011.11.069
- Stevens LA, Schmid CH, Greene T et al. Factors Other than GFR Affecting Serum Cystatin C Levels. *Kidney Int.* 2009;75(6):652-660. doi:10.1038/ki.2008.638
- Данович Г.М. *Трансплантация почки.* Глава 9. Первые три месяца после трансплантации почки. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
- Dupont PJ, Psimenou E, Lord R et al. Late Recurrent Urinary Tract Infections May Produce Renal Allograft Scarring Even in the Absence of Symptoms or Vesicoureteric Reflux. *Transplantation.* 2007;84(3):351-355. doi:10.1097/01.tp.0000275377.09660.0a
- Locke JE, Zachary AA, Warren DS et al. Proinflammatory Events Are Associated with Significant Increases in Breadth and Strength of HLA-Specific Antibody. *Am J Transplant.* 2009;9(9):2136-2139. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02764.x
- Thraill KM, Moreau CS, Cockrell GE et al. Disease and gender-specific dysregulation of NGAL and MMP-9 in type 1 diabetes mellitus. *Endocrine.* 2010;37(2):336-343. doi:10.1007/s12020-010-9308-6
- Mårtensson J, Bell M, Oldner A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2010;36(8):1333-1340. doi:10.1007/s00134-010-1887-4
- van Timmeren MM, Vaidya VS, van Ree RM et al. High Urinary Excretion of Kidney Injury Molecule-1 Is an Independent Predictor of Graft Loss in Renal Transplant Recipients. *Transplantation.* 2007;84(12):1625-1630. doi:10.1097/01.tp.0000295982.78039.ef
- Данович Г.М. *Трансплантация почки.* Глава 1. Возможности лечения пациентов в терминальной стадии хронической почечной недостаточности. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
- Pippin J, Kumar V, Stein A et al. The Contribution of Podocytes to Chronic Allograft Nephropathy. *Nephron Exper Nephrol.* 2009;111(1):e1-e10. doi:10.1159/000178762
- Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiol Rev.* 2013;93(1):137-188. doi:10.1152/physrev.00045.2011
- Opdenakker G, Van den Steen PE, Dubois B et al. Gelatinase B functions as regulator and effector in leukocyte biology. *J Leukocyte Biol.* 2001;69(6):851-859.
- Hartmann A, Sagedal S, Hjelmseth J. The Natural Course of Cytomegalovirus Infection and Disease in Renal Transplant Recipients. *Transplantation.* 2006;82:S15-S17. doi:10.1097/01.tp.0000230460.42558.b0
- Zhang Z-X, Shek K, Wang S, et al. Osteopontin Expressed in Tubular Epithelial Cells Regulates NK Cell-Mediated Kidney Ischemia Reperfusion Injury. *J Immunol.* 2010;185(2):967-973. doi:10.4049/jimmunol.0903245
- Lorenzen JM, Hafer C, Faulhaber-Walter R, et al. Osteopontin predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2010. doi:10.1093/ndt/gfq498
- Gordin D, Forsblom C, Panduru NM et al. Osteopontin Is a Strong Predictor of Incipient Diabetic Nephropathy, Cardiovascular Disease, and All-Cause Mortality in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(9):2593-2600. doi:10.2337/dc14-0065
- Jin Z-K, Tian P-X, Wang X-Z et al. Kidney injury molecule-1 and osteopontin: New markers for prediction of early kidney transplant rejection. *Mol Immunol.* 2013;54(3-4):457-464. doi:10.1016/j.molimm.2013.01.013
- Lorenzen JM, Martino F, Scheffner I et al. Fetuin, Matrix-Gla Protein and Osteopontin in Calcification of Renal Allografts. *PLoS ONE.* 2012;7(12):e52039. doi:10.1371/journal.pone.0052039

Поступила 20.04.2016