



Козич Ж.М.¹✉, Мартинков В.Н.¹, Пугачева Ж.Н.¹, Климович Н.Н.²

¹ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

² Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Прогностическая значимость теста определения уровня галектина-3 в сыворотке крови при плазмоклеточных пролиферациях с поражением почек

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала и анамнестических данных, написание текста, редактирование – Козич Ж.М.; статистический анализ, написание текста, редактирование – Мартинков В.Н.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Климович Н.Н.; сбор и исследование материала – Пугачева Ж.Н.

Финансирование: работа выполнена в рамках гранта Президента Республики Беларусь в соответствии с Распоряжением № 4рп от 03.01.2024.

Подана: 19.02.2024

Принята: 27.05.2024

Контакты: jannakozi@rambler.ru

Резюме

Введение. Прогнозирование исходов поражения почек при парапротеинемических состояниях сопряжено с некоторыми трудностями, поэтому поиск специфичных маркеров восстановления почечной функции остается предметом исследований. Галектин-3 – провоспалительный лектин, используемый в качестве маркера патологии сердца, аутоиммунных заболеваний, вирусных инфекций и др. По данным доступной литературы, его роль в качестве биомаркера у пациентов с множественной миеломой (ММ) и моноклональной гаммапатией неуточненного значения (МГНЗ) с поражением почек до сих пор не изучалась.

Цель. Определение прогностической значимости уровня сывороточного галектина-3 при развитии почечной дисфункции у пациентов с ММ и МГНЗ.

Материалы и методы. В исследование включено 163 пациента: 86 человек с впервые выявленной ММ (медиана возраста 64 года) и 77 пациентов с МГНЗ (медиана возраста 62 года). Период наблюдения – 2018–2023 гг. Диагноз ММ и МГНЗ установлен согласно международным критериям.

Результаты. Медиана уровня галектина-3 при ММ – 16,2 мкг/л (25% и 75% – 11,7 и 22,5) – не отличалась от таковой при МГНЗ – 18,0 мкг/л (25% и 75% – 12,6 и 26,9), $p=0,24$. Среди пациентов с ММ с поражением почек содержание галектина-3 в сыворотке крови было в 1,80 раза больше ($p=0,001$), а при МГНЗ – в 1,90 раза больше ($p<0,001$) по сравнению с аналогичными данными пациентов без нарушения почечной функции. Для выделения группы высокого риска в зависимости от нарушения функции почек при ММ использован уровень галектина-3 $>18,6$ мкг/л (чувствительность 69,05 (95% ДИ [52,9–82,4]), специфичность 88,64 (95% ДИ [75,4–96,2]),



ОШ 17,4 (95% ДИ [5,6–54,3]), $p < 0,001$), а при МГНЗ – $> 24,3$ мкг/л (чувствительность 81,82 (95% ДИ [59,7–94,8]), специфичность 92,73 (95% ДИ [82,4–98,0]), ОШ 57,4 (95% ДИ [13,0–253,7]), $p < 0,001$). Уровень галектина-3 коррелировал с уровнем β -микроглобулина (ММ ($R=0,69$, $p < 0,001$), МГНЗ ($R=0,48$, $p=0,022$)). При ММ и МГНЗ с секрецией легких цепей иммуноглобулинов превышение уровня галектина-3 встречалось чаще по отношению к пациентам с секрецией других иммуноглобулинов (ММ – $p=0,002$, ОШ 6,13 (95% ДИ [1,75–21,38]), МГНЗ – $p=0,0001$, ОШ 18,17 (95% ДИ [4,91–67,18])). Медиана уровня галектина-3 при ММ без последующего восстановления функции почек была выше, чем в группе с восстановившейся функцией, – 53,4 (35,8 и 63,3) мкг/л и 19,4 (15,6 и 23,6) мкг/л соответственно. Установлено, что оптимальной точкой отсечения при выделении группы высокого риска в отношении восстановления функции почек является значение галектина-3 $> 31,2$ мкг/л (чувствительность 90,0 (95% ДИ [55,5–99,7]), специфичность 93,75 (95% ДИ [79,2–99,2]), ОШ 15,3 (95% ДИ [1,9–124,4]), $p=0,01$).

Заключение. Установлена взаимосвязь уровня галектина-3 с повреждением почек при МГНЗ и ММ, показана возможность его использования в качестве биомаркера повреждения почек, а также в качестве маркера прогнозирования восстановления почечной функции.

Ключевые слова: галектин-3, поражение почек, множественная миелома, моноклональная гаммапатия неопределенного значения, прогноз

Kozich Zh.¹✉, Martinkov V.¹, Pugacheva J.¹, Klimkovich N.²

¹ Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

² Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Prognostic Significance of Galectin-3 Serum Level Test in Plasma Cell Proliferations with Kidney Damage

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, material and anamnestic data collecting, text writing, editing – Kozich Zh.; statistical analysis, text writing, editing – Martinkov V.; study concept and design, editing – Klimkovich N.; material collecting and analyzing – Pugacheva J.

Funding: the work was carried out within the framework of a grant of the President of the Republic of Belarus in accordance with the Order No. 4rp dated 03.01.2024.

Submitted: 19.02.2024

Accepted: 27.05.2024

Contacts: jannakozi@rambler.ru

Abstract

Introduction. Currently, predicting outcomes of kidney damage in paraproteinemic conditions presents some difficulties, so the search for specific markers of kidney function recovery remains a subject of many studies. Galectin-3 is a pro-inflammatory lectin used as a marker of heart pathology, autoimmune diseases, viral infections, etc. However, the role of galectin-3 as a biomarker in MM and MGUS with kidney damage has not been sufficiently studied.

Purpose. To determine the prognostic significance of serum galectin-3 levels in MM and MGUS patients with kidney damage.

Materials and methods. A total of 163 patients were included in the study: 86 with newly diagnosed MM (median age 64 years), and 77 patients with MGUS (median age 62 years). The observation period was 2018–2023. The diagnosis of MM and MGUS was established according to international criteria.

Results. The median level of galectin-3 in MM was 16.2 ng/ml (25% and 75% – 11.7 and 22.5), and in MGUS 18.0 ng/ml (25% and 75% – 12.6 and 26.9), $p=0.24$. However, in MM with kidney damage, the level of galectin-3 was 1.80 times higher ($p=0.001$), and in MGUS it was 1.90 times higher ($p<0,001$), compared with patients without impaired renal function. Galectin-3 levels >18.6 ng/ml were used to identify a high-risk group for renal dysfunction in MM (sensitivity of 69.05 (95% CI [52.9–82.4]), specificity of 88.64 (95% CI [75.4–96.2]), OR of 17.4 (95% CI [5.6–54.3]), and $p<0.001$), and in patients with MGUS galectin-3 levels >24.3 ng/ml were used (sensitivity of 81.82 (95% CI [59.7–94.8]), specificity of 92.73 (95% CI [82.4–98.0]), OR of 57.4 (95% CI [13.0–253.7]), $p<0.001$). Galectin-3 levels correlated with β 2-microglobulin (MM $R=0.69$, $p<0.001$, MGUS $R=0.48$, $p=0.022$). In MM and MGUS patients with immunoglobulin light chain secretion, exceeding galectin-3 levels were significantly more frequent (MM – $p=0.002$, OR 6.13 (95% CI [1.75–21.38]), MGUS – $p=0.0001$, OR 18.17 (95% CI [4.91–67.18])) when compared to patients with other variants of immunoglobulin secretion. In MM patients without subsequent recovery of renal function ($n=10$), the median galectin-3 level was significantly higher with 53.4 (35.8 and 63.3) ng/ml than in the group with recovery function ($n=32$) with 19.4 (15.6 and 23.6) ng/ml. It was found that the optimal cut-off point for galectin-3 levels when identifying a high-risk group for renal function recovery are galectin-3 values >31.2 ng/ml (sensitivity of 90.0 (95% CI [55.5–99.7]), specificity of 93.75 (95% CI [79.2–99.2]), OR of 15.3 (95% CI [1.9–124.4]), $p=0.01$).

Conclusion. In our study, a correlation between galectin-3 level and kidney damage in MGUS and MM was established, and the possibility of its use as a biomarker of kidney damage, as well as a marker for predicting the renal function recovery was demonstrated.

Keywords: galectin-3, kidney damage, multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, prognosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Одним из основных клинических проявлений злокачественных плазмноклеточных пролифераций, таких как множественная миелома (ММ) и амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов (ЛЦИ), может быть нефропатия. Нарушение функции почек при ММ ограничивает использование химиопрепаратов в составе специфического лечения, что способно ухудшить долгосрочную выживаемость. Изменения функции почек могут быть обнаружены на более раннем этапе развития заболевания. Нефропатия может манифестировать уже на стадии моноклональной гаммапатии неуточненного значения (МГНЗ) или даже являться ее единственным симптомом. Поскольку МГНЗ с поражением почек характеризуется повышенным риском прогрессирования в ММ (до 10% в год), актуальными для изучения являются ранняя диагностика и прогнозирование течения данной формы патологии [1].



Тяжесть поражения почек при плазмоклеточных пролиферациях обусловлена наличием патологического парапротеина, который оказывает различное влияние на функционирование почек. В большинстве случаев высокая концентрация моноклональных ЛЦИ способствует блокировке клубочкового кровотока, тем самым вызывая атрофию проксимальных канальцев и приводя к развитию интерстициального фиброза [2]. Риск развития острой почечной недостаточности (ОПН) у пациентов с плазмоклеточными пролиферациями увеличивается с повышением концентрации ЛЦИ в моче. Однако не все моноклональные ЛЦИ нефротоксичны. Миеломная нефропатия потенциально обратима, что определяет важность ранней диагностики и незамедлительного начала системной противоопухолевой терапии [3]. В настоящее время, несмотря на внедрение таких методов исследования, как иммунофиксация сыворотки и мочи, диагностика поражения почек при парапротеинемических состояниях сопряжена с некоторыми трудностями ввиду недостаточной чувствительности и специфичности существующих тестов. Основным стандартом диагностики остается биопсия почек с подтверждением отложения моноклональных белков в области повреждения, однако она не позволяет прогнозировать восстановление почечной функции.

Невзирая на существование множества биомаркеров повреждения почек, отражающих ишемический или нефротоксический тип, поиск маркеров поражения при парапротеинемических состояниях остается целью многих исследований. В последние годы в медицинской научной литературе активно обсуждается возможность использования теста определения белка галектин-3 в качестве биомаркера острого повреждения почек [4].

Галектин-3 относится к семейству β -галактозидсвязывающих лектинов и представляет собой белок с низкой молекулярной массой, от 29 до 31 кДа, который экспрессируется в тканях человека, включая все типы иммунных клеток (макрофаги, моноциты, дендритные клетки, эозинофилы, тучные клетки, естественные клетки-киллеры и активированные Т- и В-клетки), эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки и сенсорные нейроны [5]. Он также секретируется в плазме или в органах в растворимой форме при специфическом повреждении и способствует иммунологическому ответу [6]. Ранее было показано, что галектин-3 играет решающую роль в многочисленных биологических процессах, включая рост клеток, апоптоз, сплайсинг пре-мРНК, дифференцировку, трансформацию, ангиогенез, воспаление, фиброз и защиту [7]. Исследования прошлых лет показали, что галектин-3 участвует в патогенезе ремоделирования сердечно-сосудистой системы, в различных аутоиммунных и воспалительных процессах [8]. Также галектин-3 является стабильным биомаркером, который не связан с возрастом, индексом массы тела или полом [9]. В настоящее время тест его определения используется для диагностики и прогнозирования течения различных типов заболеваний. Изначально галектин-3 рассматривался как биомаркер повреждения сердца [10], но появились исследования, в которых оценивалась его роль как маркера острого повреждения почек [4]. Во многих работах сообщалось, что более высокие концентрации галектина-3 могут быть связаны с прогрессированием ХБП [11], а Desmedt V. и соавторы в своих клинических исследованиях показали, что галектин-3 играет ключевую роль в формировании интерстициального фиброза почек и прогрессировании ХБП [12]. Однако роль галектина-3 в качестве биомаркера патологических процессов до сих пор остается предметом изучения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение прогностической значимости уровня сывороточного галектина-3 при развитии почечной дисфункции у пациентов с ММ и МГНЗ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 163 пациента: 86 человек с впервые выявленной ММ (медиана возраста 64 года) и 77 пациентов с МГНЗ (медиана возраста 62 года), наблюдавшихся в ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» в период 2018–2023 гг. Характеристика групп пациентов представлена в таблице.

Диагноз ММ установлен согласно международным критериям [13]. Диагноз МГНЗ основывался на наличии в костном мозге плазматических клеток (не более 10%) и выявлении патологического парапротеина в крови и/или моче.

Критерием исключения из исследования было наличие у пациентов сахарного диабета и патологии сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации.

Всем пациентам были выполнены общеклинические исследования: биохимический анализ крови, общий анализ мочи, определение уровня моноклонального белка в сыворотке крови с использованием метода иммунофиксации, иммунохимическое исследование белков сыворотки крови, концентрации β 2-микроглобулина, определение функции почек (исследование клиренса креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации). Восстановление почечной функции (полное, частичное или минимальный ответ) оценивалось у пациентов с ММ после 4 курсов стандартной химиотерапии бортезомибсодержащими препаратами (VCD, PAD, VD) согласно международным критериям [3].

Характеристика групп пациентов с ММ и МГНЗ Features of MM and MGUS patients groups

	ММ (n=86)	МГНЗ (n=77)
Возраст, лет	64 (57,0 и 70,0)	62 (55 и 66)
Пол (м/ж)	45/41 52,3%/47,7%	25/52 32,5%/67,5%
Имунохимический вариант:		
IgG	47 (54,7%)	37 (48,1%)
IgA	15 (17,4%)	8 (10,4%)
IgM	1 (1,2%)	6 (7,8%)
Легкие цепи иммуноглобулинов	20 (23,3%)	18 (23,4%)
Несекретирующая	3 (3,5%)	
Два иммуноглобулина		8 (10,4%)
Поражение почек	42 (48,8%)	22 (28,6%)
β 2-микроглобулин (мг/л):	4,3 (2,8 и 8,0)	2,9 (2,0 и 4,1)
– с поражением почек	6,3 (4,3 и 14,0)	6,6 (3,5 и 10,6)
– без поражения почек	3,3 (2,4 и 4,6)	2,7 (1,9 и 3,1)
ЛДГ (Ед/л):	177,0 (155,0 и 222,0)	187,0 (164,0 и 216,0)
– с поражением почек	196,5 (158,0 и 237,0)	212,5 (189,0 и 236,0)
– без поражения почек	167,5 (148,5 и 200,5)	182,0 (154,0 и 202,0)
Галектин-3 (мкг/л):	16,2 (11,7 и 22,5)	18 (12,6 и 26,9)
– с поражением почек	22,5 (16,3 и 32,3)	29,9 (26,9 и 36,0)
– без поражения почек	12,5 (10,0 и 16,2)	15,7 (12,4 и 20,6)



Определение уровня галектина-3 в сыворотке крови проводилось методом СМИА на анализаторе ARCHITECT 12000SR в соответствии с инструкцией производителя, согласно которой нормальные значения галектина-3 для женщин соответствовали 8,50–28,7 мкг/л, для мужчин – 7,90–26,1 мкг/л.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA v.6.1. Описание количественных показателей представлено в виде медианы (25% и 75%), качественных – в виде абсолютной и относительной частоты (%). Ассоциацию между изучаемыми показателями оценивали с помощью биномиальной логистической регрессии, оценочные значения выражали с использованием отношения шансов ОШ (95% [доверительный интервал ДИ]). При определении корреляции рассчитывали непараметрический коэффициент корреляции (R) Спирмена. Значимость различий оценивалась с помощью критерия Манна – Уитни и критерия хи-квадрат. Критическим значением уровня значимости считали $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы пациентов с ММ и МГНЗ не различались по возрасту и иммунохимическому варианту (см. таблицу). На момент постановки диагноза поражение почек выявлено у 42 (48,8%) пациентов с ММ и у 22 (28,6%) пациентов с МГНЗ и чаще встречалось у пациентов с секрецией ЛЦИ, по сравнению с другими иммунохимическими вариантами (в 61,1% случаев у пациентов с МГНЗ, $p < 0,001$, и в 65,0% случаев при ММ, $p = 0,099$).

В общей группе пациентов с ММ медиана уровня галектина-3 в сыворотке крови составила 16,2 мкг/л (25% и 75% – 11,7 и 22,5) и не отличалась от таковой в группе МГНЗ – 18,0 мкг/л (25% и 75% – 12,6 и 26,9), $p = 0,24$. Однако при рассмотрении пациентов с ММ и МГНЗ с поражением почек и без такового отмечено, что уровни галектина-3 сыворотки крови значимо отличались ($p < 0,001$ для критерия Манна – Уитни, таблица). У пациентов с поражением почек при ММ содержание галектина-3 было в 1,80 раза больше, а при МГНЗ – в 1,90 раза больше, чем у пациентов без нарушения почечной функции.

Уровень галектина-3 выше нормы оказался у пациентов при МГНЗ с поражением почек: он выявлялся в 13,3 раза чаще (72,7% случаев (16/22)), чем у пациентов при МГНЗ без поражения почек (5,5% случаев (3/55)), $p = 0,0001$, ОШ 46,2 (95% ДИ [10,4–206,1]). В группе пациентов с ММ с поражением почек уровень галектина-3 выше нормы определен в 31,0% случаев (13/42), что в 6,9 раза чаще, чем у пациентов из группы без поражения почек (4,5% случаев (2/44)), $p = 0,001$, ОШ 9,41 (95% ДИ [2,0–44,9]).

По результатам ROC-анализа (рис. 1) установлено, что оптимальной точкой отсечения для уровня галектина-3 при выделении группы высокого риска в отношении нарушения функции почек у пациентов с ММ является значение галектина-3 $> 18,6$ мкг/л (чувствительность 69,05 (95% ДИ [52,9–82,4]), специфичность 88,64 (95% ДИ [75,4–96,2]), ОШ 17,4 (95% ДИ [5,6–54,3]), $p < 0,001$).

Для МГНЗ (рис. 2) в качестве точки отсечения выбран уровень галектина-3 $> 24,3$ мкг/л (чувствительность 81,82 (95% ДИ [59,7–94,8]), специфичность 92,73 (95% ДИ [82,4–98,0]), ОШ 57,4 (95% ДИ [13,0–253,7]), $p < 0,001$).

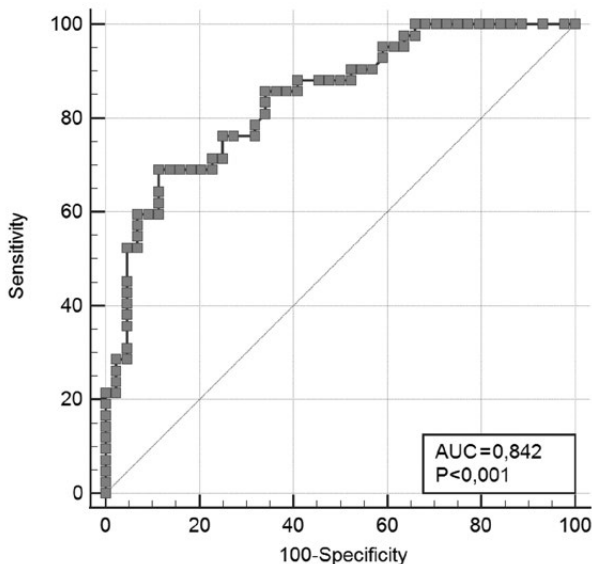


Рис. 1. Результаты ROC-анализа показателей определения уровня галектина-3, установленных при исследовании пациентов группы высокого риска почечной дисфункции при MM
Fig. 1. Results of ROC-analysis of galectin-3 levels determined when examining MM patients at high risk of renal dysfunction

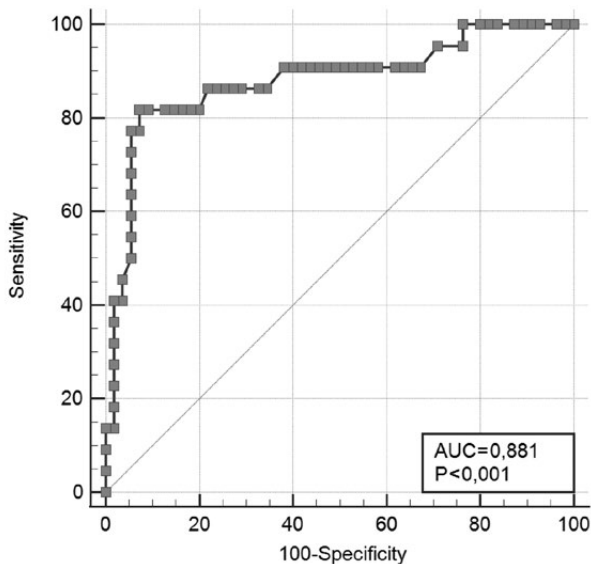


Рис. 2. Результаты ROC-анализа показателей определения уровня галектина-3 у пациентов группы высокого риска почечной дисфункции при МГНЗ
Fig. 2. Results of ROC-analysis of galectin-3 levels determined when examining MGUS patients at high risk of renal dysfunction



При сравнительном анализе уровня галектина-3 в зависимости от иммунохимического варианта обнаружено, что у пациентов с ММ и МГНЗ с секрецией ЛЦИ значимо чаще – в 3,77 раза и в 3,26 раза соответственно – определялся превышающий норму уровень галектина-3 (при ММ – $p=0,002$, ОШ 5,62 (95% ДИ [1,71–18,46]), при МГНЗ – $p=0,002$, ОШ 6,30 (95% ДИ [1,82–21,83])).

При выполнении корреляционного анализа по Спирмену обнаружена значимая прямая связь между уровнями галектина-3 и креатинина и обратная – между уровнями галектина-3 и значениями расчетной скорости клубочковой фильтрации как в группе МГНЗ ($R=0,48$ и $R=-0,48$ соответственно, $p<0,001$), так и в группе ММ ($R=0,49$ и $R=-0,61$ соответственно, $p<0,001$).

Далее проведен анализ взаимосвязи между содержанием галектина-3 и значениями других показателей, превышение уровней которых может свидетельствовать о повреждении почек и часто выявляется при опухолевой пролиферации, – концентрацией $\beta 2$ -микроглобулина и ЛДГ, а также количеством М-протеина в сыворотке. Следует отметить, что превышение концентрации $\beta 2$ -микроглобулина более 3 мг/л было обнаружено у 86,4% (19/22) пациентов при МГНЗ с поражением почек и у 88,1% (37/42) пациентов с ММ с поражением почек.

Установлено, что у пациентов с поражением почек уровень вырабатываемого галектина-3 прямо коррелировал с концентрацией $\beta 2$ -микроглобулина как при МГНЗ

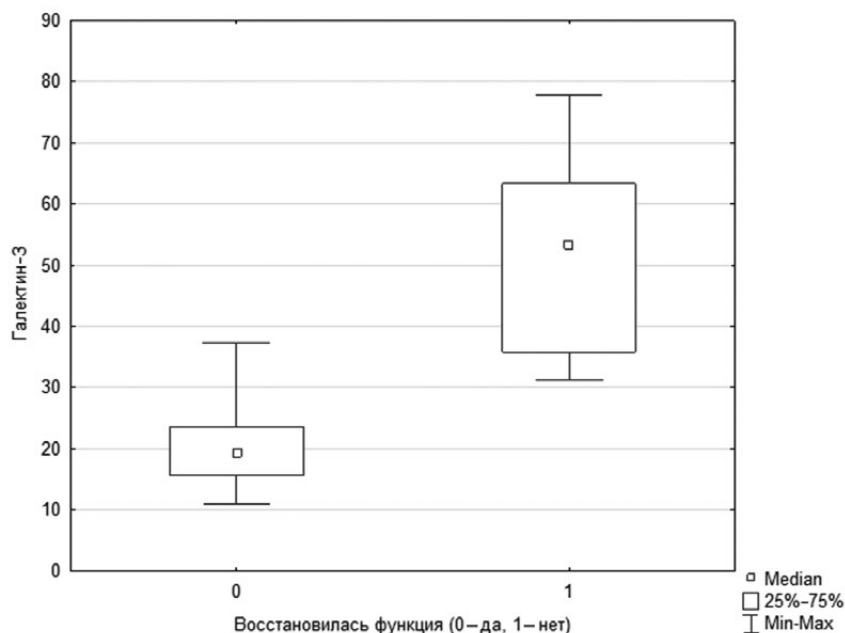


Рис. 3. Уровень галектина-3 у пациентов с ММ с почечной дисфункцией в зависимости от последующего восстановления функции почек
Fig. 3. Galectin-3 levels in MM patients with renal dysfunction, depending on subsequent recovery of renal function

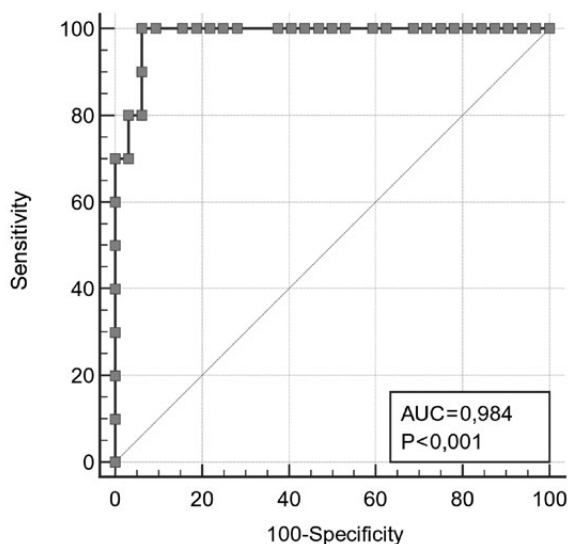


Рис. 4. Результаты ROC-анализа показателей уровня галектина-3 при выделении группы высокого риска отсутствия восстановления функции почек у пациентов с ММ
Fig. 4. Results of ROC-analysis of galectin-3 levels when identifying a high-risk group for renal function non-recovery in MM patients

($R=0,48$, $p=0,022$), так и при ММ ($R=0,69$, $p<0,001$). В то же время не обнаружено значимой корреляции между уровнями галектина-3 и ЛДГ, а также галектина-3 и количеством М-протеина.

Выполнен сравнительный анализ уровня галектина-3 у пациентов с ММ с нарушением функции почек в зависимости от наличия последующего восстановления их функции.

В группе пациентов без последующего восстановления функции почек ($n=10$) медиана уровня галектина-3 была значимо выше, чем в группе с восстановившейся функцией ($n=32$), – 53,4 (35,8 и 63,3) мкг/л и 19,4 (15,6 и 23,6) мкг/л соответственно, что представлено на рис. 3.

Также по результатам использования биномиальной логистической регрессии показано, что уровень галектина-3 является значимым маркером в отношении восстановления функции почек. При этом более высокие значения галектина-3 были связаны с отсутствием восстановления почечной функции (ОШ 1,45 (95% ДИ [1,02–2,05]), $p<0,001$).

При проведении ROC-анализа (рис. 4) установлено, что оптимальной точкой отсечения для уровня галектина-3 при выделении группы высокого риска отсутствия восстановления функции почек является значение галектина-3 $>31,2$ мкг/л (чувствительность 90,0 (95% ДИ [55,5–99,7]), специфичность 93,75 (95% ДИ [79,2–99,2]), ОШ 15,3 (95% ДИ [1,9–124,4]), $p=0,01$).

Согласно полученным данным, пациенты с ММ с нарушением функции почек и уровнем галектина-3 $>31,2$ мкг/л имеют худший прогноз в плане восстановления функции почек в процессе лечения.



■ ОБСУЖДЕНИЕ

В последние несколько десятилетий увеличилось количество пациентов с МГНЗ с поражением почек и развитием почечной недостаточности, при которой поражение почек вторично и связано с опухолевой В-клеточной пролиферацией. Данное состояние расценивается как предопухолевое с ХБП и более частой последующей трансформацией в ММ [1]. Учитывая неблагоприятное течение ММ с поражением почек, очень важно еще на этапе МГНЗ выявлять пациентов группы высокого риска в отношении отсутствия восстановления функции почек.

Использование теста определения галектина-3 в качестве маркера раннего повреждения тканей различных органов, включая поражение почек, а также его связь с неблагоприятными исходами были исследованы многими авторами [10, 14, 15].

В данной работе представлены результаты сравнительного анализа уровня галектина-3 в сыворотке крови при МГНЗ и ММ в зависимости от наличия повреждения почек.

Показано, что пациенты с ММ при уровне галектина-3 $>18,6$ мкг/л и пациенты с МГНЗ при уровне галектина-3 $>24,3$ мкг/л имеют высокий риск развития поражения почек, что согласуется с данными литературы [16].

Нами обнаружена взаимосвязь уровня галектина-3 с типом секреции иммуноглобулинов у пациентов при ММ и МГНЗ с повреждением почек. Превышение уровня галектина-3 в сыворотке чаще встречалось у пациентов при ММ и МГНЗ с секрецией ЛЦИ. В основе патогенеза развития почечной недостаточности при плазмноклеточных пролиферациях лежит высокая концентрация ЛЦИ в сыворотке, которая приводит к нагрузке на проксимальный отдел канальцев, подавляя способность рецепторов мегалина и кубилина реабсорбировать ЛЦИ. В результате этого большие количества ЛЦИ достигают просвета дистальных канальцев, где они взаимодействуют с белками Тамма – Хорсфалла (также известны как уромодулин), образуя миеломные цилиндры и блокируя клубочковый кровоток, вызывают атрофию проксимальных канальцев, способствуя развитию интерстициального фиброза [17]. В качестве маркера повреждения почек с развитием возможного фиброза в выполненном исследовании рассматривался уровень галектина-3 в сыворотке крови. Выявлено, что при уровне галектина-3, превышающем 31,2 мкг/л, повреждение почек было необратимым и требовало проведения пожизненного поддерживающего гемодиализа, а у пациентов с повреждением почек и уровнем галектина-3, не превышающим данное значение, в процессе лечения произошло восстановление почечной функции. Полученные нами результаты согласуются с данными Alam et al. (2019), в соответствии с которыми высокие концентрации галектина-3 могут быть связаны с прогрессированием почечной недостаточности [11].

Согласно полученным данным, уровень галектина-3 в нашем исследовании коррелировал с концентрацией β 2-микроглобулина сыворотки, что также может служить подтверждением его связи с нарушением функции почек при опухолевой пролиферации.

Выявленная значимая прямая корреляция между уровнями галектина-3 и креатинина и обратная – между уровнями галектина-3 и значениями расчетной скорости клубочковой фильтрации у пациентов с МГНЗ и ММ согласуется с данными других авторов, которые обнаружили аналогичную корреляцию при хронической болезни почек и хронической сердечной недостаточности [16, 18]. Полученное значение

ОШ 1,45 (95% ДИ [1,02–2,05]) в отношении восстановления функции почек в зависимости от уровня галектина-3 у пациентов с ММ сходно с таковым, приведенным в работе Boutin et al. (2022), – ОШ 1,22 (95% ДИ [1,14–1,30]) для пациентов с почечной недостаточностью (ОПН и ХПН) [4].

В настоящее время в зарубежной литературе показано, что у пациентов при МГНЗ с повреждением почек при доказательстве опухолевого поражения диагностируется моноклональная гаммапатия почечного происхождения с назначением специфической терапии, однако в практической медицине в Республике Беларусь моноклональная гаммапатия почечного значения не рассматривается как отдельная нозологическая форма [19]. Между тем течение заболевания у таких пациентов более тяжелое из-за прогрессирования почечной недостаточности, поэтому для стратификации риска в этой группе пациентов желательно иметь информативные маркеры прогноза.

Показано, что тест определения галектина-3 является перспективным неинвазивным маркером в отношении прогнозирования восстановления функции почек. Это важно, так как, по данным литературы, раннее выявление и лечение почечной недостаточности, быстрое начало проведения химиотерапии, применение препаратов, снижающих уровень галектина-3 в сыворотке крови, проведение химиотерапии на стадии МГНЗ с поражением почек или проведение трансплантации почки может улучшить результаты лечения основного заболевания.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлена взаимосвязь уровня галектина-3 с повреждением почек при МГНЗ и ММ, а также показана возможность его использования в качестве маркера для прогнозирования восстановления почечной функции. Высокие уровни галектина-3 при первичном обследовании были связаны с худшими исходами у пациентов с поражением почек как при МГНЗ, так и при ММ. Поскольку восстановление функции почек связано с улучшением выживаемости, то выявление пациентов с высоким риском и назначение специфической терапии может позволить избежать развития терминальной стадии ХПН или хотя бы отсрочить его. Простота определения уровня галектина-3 позволяет рекомендовать его для использования в качестве диагностического или прогностического маркера при плазмноклеточных новообразованиях с поражением почек.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Steiner N., Göbel G., Suhecki P., Prokop W., Neuwirt H., Gunsilius E. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. *Oncotarget*. 2018;9(2):2344. Available at: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23412>
2. Dimopoulos M., Kastritis E., Rosinol L., Bladé J., Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*. 2008;22(8):1485–93. Available at: <https://doi.org/10.1038/leu.2008.131>
3. Dimopoulos M.A., Terpos E., Chanan-Khan A., Leung N., Ludwig H., Jagannath S. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2010;28(33):4976–84. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.8791>
4. Boutin L., Legrand M., Sadoune M., Mebazaa A., Gayat E., Chadjichristos C.E. Elevated plasma Galectin-3 is associated with major adverse kidney events and death after ICU admission. *Crit Care*. 2022;26:13. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03878-x>
5. Argüeso P., Panjwani N. Focus on Molecules: Galectin-3. *Exp Eye Res*. 2011;92(1):2–3. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2010.11.009>
6. Díaz-Alvarez L., Ortega E. The many roles of galectin-3, a multifaceted molecule, in innate immune responses against pathogens. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:1–10. Available at: <https://doi.org/10.1155/2017/9247574>



7. Dumic J., Dabelic S., Flögel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta BBA-Gen Subj.* 2006;1760(4):616–35. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2005.12.020>
8. Meijers W.C., López-Andrés N., de Boer R.A. Galectin-3, cardiac function, and fibrosis. *Am J Pathol.* 2016;186(8):2232–4. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.05.002>
9. Schindler E.L., Szymanski J.J., Hock K.G., Geltman E.M., Scott M.G. Short-and long-term biologic variability of galectin-3 and other cardiac biomarkers in patients with stable heart failure and healthy adults. *Clin Chem.* 2016;62(2):360–6. Available at: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.246553>
10. Hara A., Niwa M., Noguchi K., Kanayama T., Niwa A., Matsuo M. Galectin-3 as a next-generation biomarker for detecting early stage of various diseases. *Biomolecules.* 2020;10(3):389. Available at: <https://doi.org/10.3390/biom10030389>
11. Alam M.L., Katz R., Bellovich K.A., Bhat Z.Y., Brosius F.C., de Boer I.H. Soluble ST2 and Galectin-3 and Progression of CKD. *Kidney Int Rep.* 2019;4(1):103–11. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.09.013>
12. Desmedt V., Desmedt S., Delanghe J.R., Speeckaert R., Speeckaert M.M. Galectin-3 in renal pathology: more than just an innocent bystander? *Am J Nephrol.* 2016;43(5):305–17. Available at: <https://doi.org/10.1159/000446376>
13. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2014;89(10):998–1009. Available at: <https://doi.org/10.1002/ajh.23810>
14. Samura B. Galectin-3 as a prognostic biomarker in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Georgian Med News.* 2015;248:7–11. Available at: <https://doi.org/PMID:26656543>
15. Chen K., Jiang R.-J., Wang C.-Q., Yin Z.-F., Fan Y.-Q., Cao J.-T. Predictive value of plasma galectin-3 in patients with chronic heart failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(8):1005–11. Available at: <https://doi.org/PMID:23661512>
16. Kim A.J., Ro H., Kim H., Chang J.H., Lee H.H., Chung W. Soluble ST2 and galectin-3 as predictors of chronic kidney disease progression and outcomes. *Am J Nephrol.* 2021;52(2):119–30. Available at: <https://doi.org/10.1159/000513663>
17. Leung N., Rajkumar S.V. Renal manifestations of plasma cell disorders. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(1):155–65. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.05.007>
18. Rebholz C.M., Selvin E., Liang M., Ballantyne C.M., Hoogeveen R.C., Aguilar D. Plasma galectin-3 levels are associated with the risk of incident chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018;93(1):252–9. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.028>
19. Gozzetti A., Guarneri A., Zamagni E., Zakharova E., Coriu D., Bittrich M. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): Real-world data on outcomes and prognostic factors. *Am J Hematol.* 2022;97(7):877–84. Available at: <https://doi.org/10.1002/ajh.26566>