

Значимость сывороточного лизоцима в прогнозировании бактериальных осложнений у пациентов после трансплантации почки

В.Ю. Земко¹, В.К. Окулич¹, А.М. Дзядзько²

¹ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет
Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27

² Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии
Республика Беларусь, 220045, г. Минск, ул. Семашко, 8

Резюме

Цель исследования – провести сравнительный анализ активности сывороточного лизоцима и изучить его значимость в прогнозировании бактериальных осложнений у пациентов после трансплантации почки. **Материал и методы.** Изучена активность лизоцима 99 пациентов после трансплантации почки и 81 практически здорового добровольца. Пациенты в зависимости от времени после выполненного оперативного вмешательства были разделены на пять групп: 1-я группа – 1-й день после трансплантации почки ($n = 6$); 2-я группа – 1–5 мес. ($n = 10$); 3-я группа – 6–12 мес. ($n = 21$); 4-я группа – 2–5 лет ($n = 30$); 5-я группа – 6–10 лет после трансплантации почки ($n = 32$). Выполнен анализ корреляции между сывороточной активностью лизоцима, абсолютным количеством лейкоцитов и содержанием креатинина. Определена активность лизоцима при бактериальных осложнениях, дисфункции трансплантата и при отторжении органа. **Результаты и их обсуждение.** В 1-й день после трансплантации почки активность лизоцима была минимальной, составив 117,95 [60,80–133,51] мкг/мл (медиана [нижняя квартиль – верхняя квартиль]) (в группе здоровых добровольцев – 243,80 [190,76–305,69] мкг/мл, $p < 0,001$). Через 1 мес. после оперативного вмешательства она нормализовалась (292,08 [311,66–218,48] мкг/мл) и не отличалась от величины показателя группы практически здоровых добровольцев на протяжении 5 мес. ($p = 0,17$). Активность лизоцима в сыворотке крови пациентов после трансплантации почки имела обратную умеренную корреляцию с содержанием креатинина в сыворотке крови ($r = -0,32$, $p < 0,05$). Пороговое значение вероятности присоединения бактериальных инфекций для сывороточного лизоцима составляет $>321,4$ мкг/мл ($p = 0,003$). Уровень креатинина более 0,11 ммоль/л позволяет прогнозировать дисфункцию трансплантата. **Заключение.** В первые сутки после трансплантации почки низкая активность лизоцима свидетельствует о высоком риске присоединения бактериальной инфекции. Через 1 мес. после оперативного вмешательства показатель нормализуется, что свидетельствует о восстановлении гуморального компонента неспецифической иммунной резистентности макроорганизма. Выявленная взаимосвязь между сывороточным уровнем креатинина и лизоцима, а также повышение последнего позволяют использовать лизоцим в качестве дополнительного диагностического критерия острой бактериальной инфекции, а креатинин – дисфункции трансплантата.

Ключевые слова: трансплантация почки, лизоцим, инфекции мочевыводящих путей, пиелонефрит, креатинин, дисфункция трансплантата.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы НИР «Разработка нового метода диагностики и интенсивной терапии сепсиса» (№ ГР20190090 от 05.02.2019).

Автор для переписки: Земко В.Ю., e-mail: viktoryazia@gmail.com

Для цитирования: Земко В.Ю., Окулич В.К., Дзядзько А.М. Значимость сывороточного лизоцима в прогнозировании бактериальных осложнений у пациентов после трансплантации почки. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2024;44(4):151–158. doi: 10.18699/SSMJ20240417

The significance of serum lysozyme in predicting bacterial complications in patients after kidney transplantation

V.Yu. Ziamko¹, V.K. Okulich¹, A.M. Dzyadzko²

¹ Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University
Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, Frunze ave., 27

² Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology
Republic of Belarus, 220045, Minsk, Semashko st., 8

Abstract

The aim of the study was to conduct a comparative analysis of serum lysozyme activity and study its innovativeness in predicting bacterial complications after kidney transplantation. **Material and methods.** Lysozyme activity was studied in 99 patients after kidney transplantation and 81 practically healthy volunteers. Patients depending on period after surgery were divided into five groups: group 1 – 1st day after kidney transplantation ($n = 6$); group 2 – 1–5 months ($n = 10$); group 3 – 6–12 months ($n = 21$); group 4 – 2–5 years ($n = 30$); group 5 – 6–10 years ($n = 32$). An analysis of the correlation between serum lysozyme level, absolute leukocyte count and creatinine content was performed. Lysozyme activity was assessed in bacterial complications, transplant dysfunction and organ rejection. **Results and discussion.** On the 1st day after kidney transplantation lysozyme activity was minimal – 117.95 [60.80–133.51] $\mu\text{g/ml}$ (median [lower quartile – upper quartile]) (in healthy volunteers it was 243.80 [190.76–305.69] $\mu\text{g/ml}$, $p < 0,001$). One month after surgery, it returned to normal (292.08 [311.66–218.48] $\mu\text{g/ml}$) and did not differ from the value of the group of practically healthy volunteers for 5 months ($p = 0,17$). Lysozyme activity in serum of patients after kidney transplantation had inverse moderate correlation with creatinine content ($r = -0,32$, $p < 0,05$). The threshold value for the probability of bacterial infections for serum lysozyme was $> 321,4 \mu\text{g/ml}$ ($p = 0,003$). Creatinine level $> 0,11 \text{ mmol/l}$ predicts graft dysfunction. **Conclusions.** On the first day after transplantation a low level of lysozyme indicates high risk of bacterial infection. One month after surgery lysozyme returned to normal which indicates restoration of humoral component of nonspecific immune resistance. Relationship between creatinine content and lysozyme activity as well as an increase in the latter in comparison with healthy group allows to use lysozyme as an additional diagnostic criterion for acute bacterial infection and creatinine – for prognosis of graft dysfunction.

Key words: kidney transplantation, lysozyme, urinary tract infections, pyelonephritis, creatinine, graft dysfunction.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing: The work was performed as a part of the research topic «Development of a new method for diagnosing and intensive care of sepsis» (State registration No 20190090 from 02.05.2019).

Correspondence author: Ziamko V.Yu., e-mail: viktoryazia@gmail.com

Citation: Ziamko V.Yu., Okulich V.K., Dzyadzko A.M. The significance of serum lysozyme in predicting bacterial complications in patients after kidney transplantation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):151–158. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240417

Введение

Одним из значимых компонентов в лечении пациентов после трансплантации почки является иммуносупрессивная терапия. В отдаленном периоде она становится фактором, который во многом определяет продолжительность функционирования пересаженного органа и жизни реципиента. Для поддерживающей иммуносупрессии у пациентов после трансплантации почки используются пять основных классов препаратов: кортикостероиды (подавляют продукцию провоспалительных интерлейкинов и препятствуют распознаванию антигена), ингибиторы кальцинейрина (прекращают транскрипцию и угнетают продукцию ИЛ-2), антиметаболиты (блокируют пролиферацию Т-лимфоцитов за счет подавления репликации нуклеотидов), ингибиторы пролиферативного сигнала (ингибируют экспансию эффекторных Т-клеток) и ингибиторы костимулирующего сигнала. Несмотря на возможность изменения комбинации иммуносупрессивных

препаратов, после трансплантации почки пациенты пожизненно принимают, как правило, трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую кортикостероиды, ингибиторы кальцинейрина и селективные иммунодепрессанты [1].

Важную роль в послеоперационном периоде играют неспецифические факторы защиты от инфекций. Среди лизосомальных белков нейтрофилов лизоцим содержится в значительном количестве [2, 3]. Этот фермент является важным фактором антимикробной защиты в крови и выделяемых секретах, проявляет активность главным образом за счет лизиса пептидогликанов клеточной стенки бактерий. Кроме того, лизоцим активирует механизмы естественного иммунитета за счет стимуляции фагоцитоза нейтрофилами и макрофагами, а также хемотаксиса лейкоцитов [4–6]. В свою очередь макрофаги вырабатывают ИЛ-1, который стимулирует продукцию Т-хелперами ИЛ-2, тем самым лизоцим оказывает косвенную активацию продукции ИЛ-2

через воздействие на макрофаги. Синтезируемый Т-лимфоцитами фермент способствует лизису чужеродных молекул [7], что особенно ярко проявляется после трансплантации органов, когда лейкоциты-киллеры воспринимают трансплантат как чужеродный агент [8, 9]. После пересадки легких в связи с муковисцидозом, а также трансплантации кишечника отмечена тенденция к большому снижению активности лизоцима у пациентов, у которых позже развилось отторжение, по сравнению с пациентами без каких-либо осложнений. Этот стойкий врожденный иммунный дефект может способствовать хорошо известной уязвимости перед бактериальной инфекцией. При этом через 12 мес. активность лизоцима после трансплантации легких возвращалась к величине, характерной для здоровых людей [10, 11]. Согласно результатам исследования P. Schmidt et al., концентрация лизоцима в сыворотке крови была заметно повышена перед трансплантацией у всех пациентов, при отторжении пересаженной почки вследствие ишемии она нормализовалась через 28 дней после операции, в то время как у больных с немедленной функцией органа – уже через 7 дней [12]. Продукция и катаболизм лизоцима у пациентов после трансплантации заметно отличаются от таковых у здоровых людей. Возобновление функции трансплантата снижает высокую активность лизоцима сыворотки крови за счет увеличения скорости его катаболизма в трансплантате, причем выработка также подавляется терапией азатиоприном. Однако, учитывая, что лизоцим свободно фильтруется клубочком и накапливается в клетках проксимальных канальцев, существует некий порог, превышение которого, по мнению D. Santoriello et al., может приводить к повреждению проксимальных канальцев и острому тубулярному некрозу [13].

Проявления инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом, в том числе после трансплантации органов, могут быть незаметными. Задержка в диагностике может привести к худшему клиническому исходу. В клинической лабораторной практике определение лизоцима в биологических жидкостях позволяет комплексно оценить состояние противoinфекционной резистентно-

сти организма, что является крайне важным для пациентов после трансплантации почки на фоне получения иммуносупрессивной терапии.

Цель исследования – провести сравнительный анализ активности сывороточного лизоцима и изучить его значимость в прогнозировании бактериальных осложнений у пациентов после трансплантации почки.

Материал и методы

В исследование включены 99 пациентов после трансплантации почки и 81 практически здоровый доброволец без острой воспалительной реакции и трансплантации в анамнезе. Пациенты после трансплантации почки в зависимости от времени после выполненного оперативного вмешательства были разделены на пять групп: 1-я группа – 1-й день после трансплантации почки ($n = 6$); 2-я группа – 1–5 мес. ($n = 10$); 3-я группа – 6–12 мес. ($n = 21$); 4-я группа – 2–5 лет ($n = 30$); 5-я группа – 6–10 лет после трансплантации почки ($n = 32$). Возраст пациентов составил $49,6 \pm 15,8$ года, практически здоровых лиц – $53,1 \pm 13,9$ года. Половозрастная характеристика представлена в табл. 1.

Среди основных патологий, приведших к хронической болезни почек, были хронический гломерулонефрит (52,4 %), врожденные аномалии мочевыделительной системы (13,3 %), поликистоз (9,7 %), хронический пиелонефрит (7,2 %), диабетическая нефропатия (5,8 %), хронический тубулоинтерстиальный нефрит (3,6 %), первичный нефроангиосклероз (3,6 %), подагрическая нефропатия (2,2 %) и волчаночный нефрит (2,2 %). Больше половины (59,6 %) пациентов не имели сопутствующей патологии. Наиболее часто встречающимися заболеваниями были онкологические, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и вирусный гепатит В (табл. 2).

После трансплантации почки пациенты пожизненно получали поддерживающую иммуносупрессивную терапию (такролимус, микофенолат, метилпреднизолон, при низком риске отторжения были возможны комбинации с циклоспорином и азатиоприном). Для подбора и коррекции инди-

Таблица 1. Половозрастная характеристика пациентов

Table 1. Age and gender characteristics of patients

Группа	Количество обследованных, n (%)		Возраст, лет ($M \pm \sigma$)	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Здоровые лица	58 (71,6)	23 (28,4)	$49,1 \pm 15,6$	$57,0 \pm 12,1$
Пациенты после трансплантации почки	57 (57,6)	42 (42,4)	$49,47 \pm 15,19$	$49,93 \pm 16,59$

Таблица 2. Сопутствующая патология пациентов, перенесших трансплантацию почки**Table 2.** Concomitant pathology of patients who underwent kidney transplantation

Сопутствующая патология	n	%
Онкологические образования	7	7,1
Ишемическая болезнь сердца	7	7,1
Артериальная гипертензия	7	7,1
Вирусный гепатит В	5	5,1
Вирусный гепатит С	2	2,0
Сахарный диабет 1 типа	4	4,0
Сахарный диабет 2 типа	2	2,0
Пороки сердца	3	3,0
Системная красная волчанка	2	2,0
Подагра	2	2,0
Узловой зоб	2	2,0
Гипотиреоз	2	2,0
Хронический бронхит	2	2,0
Язвенная болезнь 12-перстной кишки	2	2,0
Ожирение	2	2,0
Без сопутствующей патологии	47	48,6

видуальной дозы такролимуса и циклоспорина определяли их содержание в крови. Отторжение трансплантата подтверждали на основании данных биопсии с последующим гистологическим заключением, что является золотым стандартом диагностики. Среди бактериальных инфекций у 3 % ($n = 3$) пациентов развился пиелонефрит трансплантата, у 7,1 % ($n = 7$) присоединилась инфекция мочевыводящих путей (ИМВП). Верификацию бактериальных инфекций проводили на основании клинических данных, общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, ультразвукового исследования почек, бактериологического исследования мочи. При ИМВП у 57,1 % ($n = 4$) пациентов выделена *Klebsiella pneumoniae*, у 14,3 % ($n = 1$) – *Escherichia coli*, у 14,3 % ($n = 1$) – *Enterococcus faecalis*, у 14,3 % ($n = 1$) – одновременно *K. pneumoniae* и *E. coli*.

Кровь забирали утром натощак, центрифугировали при 2000–2500 об/мин в течение 15–20 мин для получения сыворотки крови, замораживали и хранили при температуре -20°C . Активность лизоцима определяли по разработанному методу [14]. В качестве субстрата использовали пептидогликан, выделенный из клеточной стенки *Micrococcus lysodeikticus*, с последующим его мечением Конго красным. В пробирки вносили последовательно 300 мкл фосфатного буферного раствора pH 6,0, 100 мкл субстрата и 100 мкл сыворотки, которую предварительно нагревали в течение часа при температуре 56°C для инактивации комплемента. Контролем служили пробы, содержащие фосфатный буферный раствор pH 6,0 в количестве 300 мкл, 100 мкл 0,9%-го раствора NaCl и 100 мкл сыворотки крови. Пробы инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 24 ч, после чего центрифугировали в течение 7 мин при 10000 об/мин на центрифуге Mikro 120 (Hettich, ФРГ). Из надосадка брали в дублях по 150 мкл раствора и переносили в лунки 96-луночного плоскодонного полистиролового планшета. Спектрофотометрически оценивали изменение оптической плотности при длине волны 492 нм по сравнению с контролем, где вместо субстрата использовали физиологический раствор. Промежуточный результат выражали в единицах оптической плотности и рассчитывали как разность оптических плотностей опытных проб и соответствующих им контрольных. Для пересчета итогового результата активности лизоцима в мкг/мл использовали формулу, полученную после построения калибровочного графика по разведенному лизоциму, выделенному из нейтрофилов человека, в котором отражалась зависимость активности лизоцима от оптической плотности Конго красного:

$$X = 7318,72 * (A_{\text{опп}} - A_{\text{опк}})^{2,26},$$

где X – активность лизоцима, мкг/мл; $A_{\text{опп}}$ – оптическая плотность пробы; $A_{\text{опк}}$ – оптическая плотность контроля.

С помощью критерия Шапиро – Уилка определяли тип распределения количественных признаков. Так как распределения в выборках отличались от нормальных, результаты описывали в виде медианы и межквартильного размаха (Me [LQ–UQ]). Различия между двумя независимыми группами анализировали с применением критерия Манна – Уитни, между тремя и более независимыми группами – с помощью критерия Краскела – Уоллиса. Наличие взаимосвязи между показателями проверяли с использованием критерия Спирмена (корреляционный анализ выполняли для всех пациентов независимо от принадлежности к одной из пяти групп). Для исследования связи бинарного признака с двумя количественными факторами использовали метод логистической регрессии. Оценку диагностической чувствительности (ДЧ) и специфичности (ДС) проводили с помощью ROC-анализа. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$ [15].

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования проведен сравнительный анализ активности сывороточного лизоцима в группах практически здоровых лиц и пациен-

тов в разное время после трансплантации почки (рис. 1). В первый день после трансплантации почки активность лизоцима была минимальной, в 2,1 раза меньше, чем в группе практически здоровых лиц (243,80 [190,76–305,69] мкг/мл, $p_{\text{Манна-Уитни}} < 0,01$), что согласуется с результатами работы P. Schmidt et al. [11]. Через 1–5 мес. после оперативного вмешательства она выросла в 2,5 раза ($p_{\text{Манна-Уитни}} < 0,01$) и не отличалась от значения в группе практически здоровых добровольцев ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,17$). В 3-й группе через 6–12 мес. активность лизоцима была выше в 1,3 раза, чем соответствующий показатель группы сравнения ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,03$), через 2–5 лет – в 1,2 раза ($p_{\text{Манна-Уитни}} < 0,01$), через 6–10 лет – в 1,4 раза ($p_{\text{Манна-Уитни}} < 0,01$). Низкая активность лизоцима как фактора неспецифической резистентности в первый месяц после оперативного вмешательства свидетельствует о выраженной подверженности реципиента к присоединению бактериальных инфекций. Основными осложнениями в раннем послеоперационном периоде являются хирургические, составляющие 15–17 % и включающие в себя кровотечения и гематомы, раневую инфекцию, и урологические. Последние наблюдаются в 1,5–9 % случаев в зависимости от стентирования мочеточника, частота сосудистых достигает 10 % [16]. Частота раневой инфекции составляет 10–27 % среди хирургических осложнений и связана чаще с техническими ошибками, наличием ожирения или сахарного диабета.

Количество лейкоцитов $\times 10^9$ /л у пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию, было статистически значимо меньше, чем у здоровых лиц (соответственно 7,14 [5,55–8,51] и 8,1 [6,6–9,46] $\times 10^9$ /л, $p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,026$). Это можно

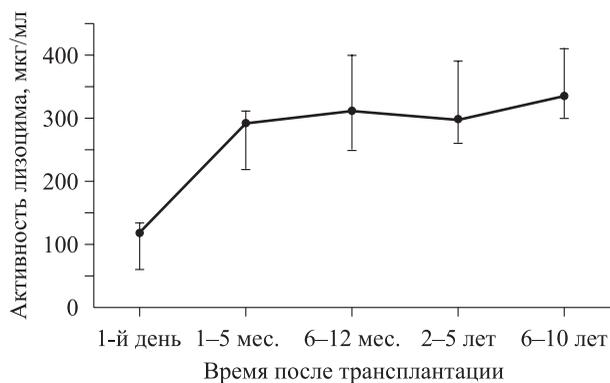


Рис. 1. Активность лизоцима в сыворотке крови пациентов после трансплантации почки, $p_{\text{Крускала-Уоллиса}} < 0,01$

Fig. 1. Lysozyme activity in the blood serum of patients after kidney transplantation, $p_{\text{Kruskal-Wallis}} < 0,01$

связать с адекватностью иммуносупрессивной терапии, которая угнетает собственную иммунную реакцию организма на трансплантат, что снижает риск отторжения органа. Иммуносупрессоры не только использовались как поддерживающая терапия, но и способствовали стимуляции неспецифического иммунитета. Тем не менее корреляционный анализ показал, что активность лизоцима в сыворотке крови не коррелирует с количеством лейкоцитов, включая моноциты и лимфоциты, что указывает на выработку большей части лизоцима тканевыми макрофагами печени [2]. Также не выявлено корреляции между активностью сывороточного лизоцима и уровнем иммуносупрессантов (такролимуса и циклоспорина) в крови пациентов после трансплантации, $p > 0,05$.

Активность лизоцима в сыворотке крови пациентов после трансплантации почки показала обратную корреляцию с количеством креатинина в сыворотке крови, $r = -0,32$, $p < 0,05$. Это подтверждается и результатами исследований P. Schmidt et al., сообщавших о взаимосвязи между данными параметрами. Также авторы отметили, что высокая активность лизоцима указывает на повреждение канальцев почечного трансплантата [13].

У 3 % ($n = 3$) пациентов развился пиелонефрит трансплантата, при этом активность лизоцима была выше, чем в группе сравнения, в 1,41 раза, и составила 345,04 [333,95–350,36] мкг/мл ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,022$), уровень креатинина – 0,164 [0,128–0,171] ммоль/л ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,042$), абсолютное число лейкоцитов не отличалось от нормы 7,91 [6,61–8,11] $\times 10^9$ /л ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,956$). У 7 (7,1 %) пациентов присоединилась ИМВП, у данной группы активность лизоцима составила 322,85 [270,23–365,00] мкг/мл ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,031$), содержание креатинина – 0,168 [0,133–0,177] ммоль/л ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,006$), абсолютное число лейкоцитов также не отличалось от нормы и равнялось 7,91 [5,37–8,96] $\times 10^9$ /л ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,637$). Различий по активности лизоцима и концентрации креатинина между пациентами с ИМВП и пиелонефритом трансплантата не выявлено ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,077$ и 0,949 соответственно).

С целью оценки ДЧ и ДС метода для диагностики бактериальных инфекций после трансплантации почки по активности лизоцима в сыворотке крови был проведен ROC-анализ полученных данных (рис. 2). На основании определения активности лизоцима в сыворотке крови установлены дополнительные критерии прогнозирования бактериальной инфекции, а именно пиелонефрита трансплантата и/или ИМВП. Применение ROC-анализа в ходе исследования позволило предположить острые бактериальные ин-

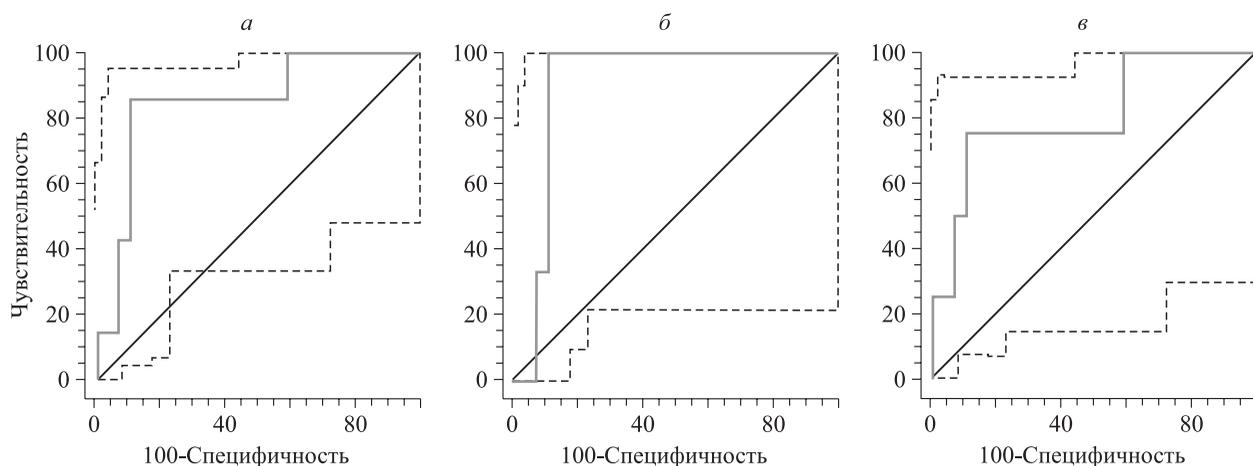


Рис. 2. ROC-кривые предикторов бактериальных осложнений после трансплантации почки на основе анализа активности лизоцима в сыворотке крови: здоровые лица / пациенты с пиелонефритом и ИМВП (а), здоровые лица / пациенты с пиелонефритом (б), здоровые лица / пациенты с ИМВП (в)

Fig. 2. ROC curves of bacterial complication predictors after kidney transplantation based on analysis of lysozyme activity in blood serum: healthy individuals/patients with pyelonephritis and UTI (a), healthy individuals/patients with pyelonephritis (b), healthy individuals / patients with UTI (v)

фекции при активности лизоцима $> 321,4$ мкг/мл с ДЧ 85,7 % и ДС 88,6 % (площадь под кривой (AUC) = 0,843, 95 % ДИ 0,748–0,912, $p = 0,003$). Проведение ROC-анализа только для диагностики пиелонефрита трансплантата выявило максимальную ДЧ – 100 % и ДС – 88,6 % (AUC = 0,899, 95 % ДИ 0,812–0,954, $p = 0,001$). Для прогнозирования только ИМВП ДЧ составила 75 %, а ДС осталась на прежнем уровне, 88,6 % (AUC = 0,801, 95 % ДИ 0,699–0,880, $p = 0,026$).

У пациентов с дисфункцией почечного трансплантата ($n = 13$, 13,1 %) активность лизоцима была больше, чем в группе сравнения, в 1,42 раза и составила 346,55 [284,96–382,27] мкг/мл ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,005$). У этой же группы пациентов отмечено увеличение содержания креатинина – 0,147 [0,131–0,276] ммоль/л ($p_{\text{Манна-Уитни}} < 0,022$). ROC-анализ показал, что уровень креатинина более 0,11 позволил с ДЧ 90,9 % и ДС 93,7 % выявить дисфункцию почечного трансплантата (AUC = 0,957, 95 % ДИ 0,801–0,994, $p = 0,0001$) (рис. 3).

Острое гуморальное отторжение трансплантата произошло у 6 человек (6,1 %), при этом активность лизоцима превышала соответствующий показатель в группе сравнения в 1,42 раза (346,54 [327,22–371,19] мкг/мл, $p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,006$), а содержание креатинина – в 3,0 раза (0,261 [0,157–0,362] ммоль/л, $p_{\text{Манна-Уитни}} < 0,001$). При анализе связи произошедшего отторжения с активностью лизоцима и креатинина регрессионный логариф-

мический анализ показал, что наиболее значимым показателем для прогнозирования острого отторжения почки является увеличение концентрации креатинина ($p = 0,017$), а не лизоцима ($p = 0,806$).

Таким образом, практическая значимость данного исследования заключается в возможности прогнозировать бактериальные осложнения после трансплантации почки, а также нарушение функционирования трансплантата. Так, активность лизоцима $> 321,4$ мкг/мл позволяет с вы-

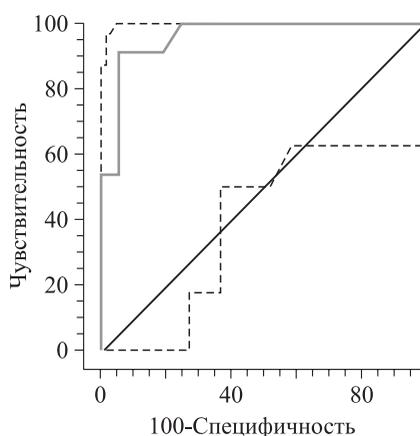


Рис. 3. ROC-кривая прогнозирования дисфункции трансплантата на основе анализа уровня креатинина в сыворотке крови

Fig. 3. ROC curve of graft dysfunction prognosis on analysis of creatinine in blood serum

сокой степенью чувствительности и специфичности заподозрить риск острой бактериальной инфекции мочевыделительной системы, в то время как уровень креатинина $>0,11$ ммоль/л – дисфункцию трансплантата.

Заключение

Первые дни после трансплантации являются наиболее критичными для развития бактериальных осложнений у пациентов после трансплантации и требуют тщательного мониторинга активности лизоцима, уменьшение которой является маркером предрасположенности к присоединению бактериальной инфекции. На фоне проведения иммуносупрессивной терапии активность лизоцима повышается и не отличается от величины показателя группы сравнения, что свидетельствует о восстановлении гуморального компонента неспецифической иммунной резистентности макроорганизма. Выявленная взаимосвязь между содержанием креатинина и активностью лизоцима в сыворотке крови, а также увеличение последней до значений, превышающих показатель группы сравнения, позволяет использовать лизоцим в качестве дополнительного диагностического критерия острой бактериальной инфекции, в то время как увеличение уровня креатинина свидетельствует о высоком риске дисфункции почечного трансплантата.

Список литературы / References

1. Voora S., Adey D.B. Management of kidney transplant recipients by general nephrologists: core curriculum 2019. *Am. J. Kidney Dis.* 2019;73(6):866–879. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.031
2. Liu R., Meng Q., Dai Y., Zhang Y. Structure and function of human-derived lysozyme: a review. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao.* 2023;39(11):4482–4496. doi: 10.13345/j.cjb.230241
3. Pankratov T.A., Gannesen A.V., Nikolaev Y.A. Regulation of lysozyme activity by human hormones. *Iran. Biomed. J.* 2023;27(1):58–65. doi: 10.52547/ibj.3614
4. Wu T., Jiang Q., Wu D., Hu Y., Chen S., Ding T., Ye X., Liu D., Chen J. What is new in lysozyme research and its application in food industry? (A review). *Food Chem.* 2019;274:698–709. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.09.017
5. Benachour A., Ladjouzi R., le Jeune A., Hébert L., Thorpe S., Courtin P., Chapot-Chartier M.P., Prajsnar T.K., Foster S.J., Mesnage S. The lysozyme-induced peptidoglycan N-acetylglucosamine deacetylase PgdA (EF1843) is required for *Enterococcus faecalis* virulence. *J. Bacteriol.* 2012;194 (22):6066–6073. doi: 10.1128/JB.00981-12
6. Земко В.Ю., Окулич В.К., Дзядзько А.М. Некоторые перспективные возможности использования лизоцима как гуморального фактора иммунной системы в диагностике и лечении. *Хирургия. Вост. Европа.* 2019;8(3):376–387. Ziamko V., Okulich V., Dzyadzko A. Some promising opportunities of using lysozyme as a humoral factor of the immune system in diagnostics and treatment. *Khirurgiya. Vostochnaya Yevropa = Surgery. Eastern Europe.* 2019; 8 (3):376–387. [In Russian].
7. Ferraboschi P., Ciceri S., Grisenti P. Applications of lysozyme, an innate immune defense factor, as an alternative antibiotic. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(12):1534. doi: 10.3390/antibiotics10121534
8. Ragland S.A., Criss A.K. From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme. *PLOS Pathogens.* 2017;13(9):e1006512. doi: 10.1371/journal.ppat.1006512
9. Benítez-Páez A., Belda-Ferre P., Simón-Soro A., Mira A. Microbiota diversity and gene expression dynamics in human oral biofilms. *BMC Genomics.* 2014;15:311. doi: 10.1186/1471-2164-15-311
10. Арзуманян В.Г., Ожован И.М., Полищук В.Б., Костинов М.П., Рыжов А.А., Благовидов Д.А. Противомикробная активность сыворотки крови при муковисцидозе до и после трансплантации легких. *Пульмонология.* 2022;32(2):226–231. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-226-231
- Arzumanyan V.G., Ozhovan I.M., Polishchuk V.B., Kostinov M.P., Ryzhov A.A., Blagovidov D.V. Antimicrobial activity of serum of cystic fibrosis patients before and after lung transplantation. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology Journal.* 2022;32(2):226–231. [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-226-231
11. Kip A.M., Ceulemans L.J., Hundscheid I.H.R., Canovai E., Hartog H., Brown R.M., Corcos O., Joly F., de Hertogh G., Gupte G., ... Lenaerts K. Paneth cell alterations during ischemia-reperfusion, follow-up, and graft rejection after intestinal transplantation. *Transplantation.* 2020;104(9):1952–1958. doi: 10.1097/TP.0000000000003257
12. Schmidt P., Kopsa H., Balcke P., Zazgornik J., Pils P., Hysek H. Behaviour of serum and urinary lysozyme after renal transplantation. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1977;89(7):238–242. [In German].
13. Santoriello D., Andal L.M., Cox R., d'Agati V.D., Markowitz G.S. Lysozyme-induced nephropathy. *Kidney Int. Rep.* 2016;2(1):84–88. doi: 10.1016/j.ekir.2016.09.002
14. Окулич В.К., Земко В.Ю., Гончарова А.И., Дзядзько А.М. Метод определения активности лизоцима: инструкция по применению. Витебск–Минск, 2018. 6 с. Okulich V.K., Zemko V.Yu., Goncharova A.I., Dzyadzko A.M. Method for determining the activity of lysozyme: Instructions for use. Vitebsk–Minsk, 2018. 6 p. [In Russian].

15. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 232 с.

Petri A., Sabin K. Visual medical statistics: Textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 232 p. [In Russian].

16. Султанов П.К., Хаджибаев Ф.А., Эргашев Д.Н., Исмаатов А.А. Анализ осложнений

после трансплантации почки. *Вестн. экстр. мед.* 2021;14(1):55–64.

Sultanov P.K., Khadjibaev F.A., Ergashev D.N., Ismatov A.A. Analysis of complications after kidney transplantation. *Vestnik ekstreynoy meditsiny = Emergency Medicine Bulletin.* 2021;14(1):55–64. [In Russian].

Сведения об авторах:

Земко Виктория Юрьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6753-2074, e-mail: viktoryiazia@gmail.com

Окулич Виталий Константинович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8226-6405, e-mail: vokul@mail.ru

Дзядзько Александр Михайлович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-1965-1850, e-mail: 2726996@gmail.com

Information about authors:

Viktoryia Yu. Ziamko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6753-2074, e-mail: viktoryiazia@gmail.com

Vitaly K. Okulich, candidate of medical sciences ORCID: 0000-0002-8226-6405, e-mail: vokul@mail.ru

Alexandr M. Dzyadzko, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-1965-1850, e-mail: 2726996@gmail.com

Поступила в редакцию 25.01.2024

После доработки 12.03.2024

После повторной доработки 04.06.2024

Принята к публикации 05.06.2024

Received 25.01.2024

Revision received 12.03.2024

Second revision received 04.06.2024

Accepted 05.06.2024