

УДК 616.12-008.46-07:616.379-008.64
DOI: 10.22141/2224-0586.5.76.2016.76438

ЦЕЛУЙКО В.И.¹, ЛОЗОВАЯ Т.А.², САСЮК О.С.²

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

²Сумская городская клиническая больница № 1, г. Сумы, Украина

ГАЛЕКТИН-3 КАК ФАКТОР РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ ПРИ ДОЛГОСРОЧНОМ НАБЛЮДЕНИИ У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА ФОНЕ Q-ИНФАРКТА МИОКАРДА ЗАДНЕЙ СТЕНКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Резюме. Изучалось прогностическое значение галектина-3 в развитии сердечно-сосудистых осложнений при 30-месячном наблюдении 155 больных с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне Q-инфаркта задней стенки левого желудочка. Уровень галектина-3 определялся на 2-е сутки острого инфаркта и через 6 месяцев наблюдения (Platinip ELISA). Доказано прогностическое значение галектина-3 в развитии нестабильной стенокардии, повторных инфарктов миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения и сердечно-сосудистой смерти в течение 30 месяцев. Установлена связь между высокой концентрацией галектина-3 через 6 месяцев после инфаркта правого желудочка и частотой комбинированной конечной точки.

Ключевые слова: галектин-3, инфаркт миокарда правого желудочка, сердечно-сосудистые осложнения, предикторы.

Одним из основных факторов, влияющих на прогноз пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), является размер некроза сердечной мышцы [17]. В связи с этим особую настороженность вызывает выживаемость больных, перенесших бивентрикулярный ИМ [16]. Инфаркт миокарда правого желудочка (ПЖ) наблюдается при Q-ИМ задней стенки (ЗС) левого желудочка (ЛЖ) в 30–50 % случаев, хотя в ряде литературных источников указывается более значительная вариабельность частоты (14–84 %), что в первую очередь свидетельствует о недостаточной настороженности в выявлении правожелудочкового повреждения при Q-ИМ ЗСЛЖ [10, 14]. На сегодняшний день не сформировано единого мнения о вкладе ИМ ПЖ в ближайший и отдаленный прогноз больных [13]. Ряд исследователей объясняет увеличение риска фатальных осложнений не столько фактом инфарктирования ПЖ, сколько обширностью некроза ЛЖ [7]. С другой стороны, есть убедительные данные, свидетельствующие о непосредственном влиянии инфаркта ПЖ на увеличение смертности и фатальных осложнений как в остром периоде, так и в долгосрочной перспективе [8, 10, 16].

В связи с этим выявление дополнительных маркеров риска, которые могли бы расширить возможности стратификации раннего и отдаленного

прогноза больных с ИМ ПЖ, не теряет своей значимости.

В качестве надежного инструмента ранней диагностики ИМ, оценки риска и терапевтического мониторинга широкое распространение в клинике получило использование биологических маркеров [5]. В последние годы предметом научного интереса является исследование клинической роли галектина-3 — представителя семейства β-галактозидсвязывающих протеинов, который принимает участие в многочисленных физиологических и патологических процессах, включая межклеточное взаимодействие, рост клетки, неопластическую трансформацию, стимуляцию апоптоза, ангиогенеза, индукцию воспаления и фиброза [3, 11].

Результаты клинических испытаний доказали возможность использования серийного исследования галектина-3 в качестве маркера риска осложнений у больных с острой и хронической сердечной

Адрес для переписки с авторами:

Лозовая Татьяна Анатольевна
E-mail: tatyanalozovaya@mail.ru

© Целуйко В.И., Лозовая Т.А., Сасюк О.С., 2016

© «Медицина неотложных состояний», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

недостаточностью (СН) [12, 15]. Ряд научных исследований указывает на тесную связь галектина-3 с развитием неблагоприятных клинических последствий у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) [6, 9]. Однако прогностическая роль галектина-3 совсем не изучалась у больных с ИМ ПЖ, что повышает клинический интерес к этому вопросу.

Цель работы: оценить прогностическую значимость галектина-3 в формировании комбинированной конечной точки при 30-месячном наблюдении у пациентов, перенесших инфаркт миокарда правого желудочка на фоне Q-инфаркта миокарда задней стенки левого желудочка.

Материалы и методы

Обследовано 155 больных, которые находились на лечении в кардиологическом отделении Сумской городской клинической больницы № 1 в период с декабря 2010 по июнь 2014 г. с диагнозом «острый Q-ИМ ЗСЛЖ с вовлечением ПЖ». Возраст пациентов — от 34 до 83 лет ($64,11 \pm 0,78$ года), среди них было 103 (66,5 %) мужчины и 52 (33,5 %) женщины.

Острый Q-ИМ ЗСЛЖ и инфарктирование ПЖ диагностировали на основании клинического и лабораторно-инструментального обследований в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2012) [17].

Стадию СН по Стражеско — Василенко и функциональный класс (NYHA) устанавливали в соответствии с рекомендациями Украинского общества кардиологов (2012) [1].

Уровень галектина-3 определяли на 2-е сутки ИМ и через 6 месяцев в сыворотке венозной крови больных методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов Human Galectin-3 Platinum ELISA (Vienna, Austria).

Общий период наблюдения составил $30,6 \pm 4,5$ месяца. Оценивали комбинированную конечную точку, которая включала сердечно-сосудистую смерть, нестабильную стенокардию (НС), повторный ИМ и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Эти осложнения были зарегистрированы у 62 (40 %) больных с постинфарктным кардиосклерозом на фоне ИМ ПЖ и ЗСЛЖ, что объединило этих пациентов в группу с осложненным течением (1-я группа). У 93 (60 %) человек постинфарктный период в течение 30 месяцев протекал относительно благоприятно (2-я группа).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc, США) с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни. Достоверность результатов оценивали по t-критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Для сравнения качественных характеристик использовали критерий χ^2 Пирсона (при малой выборке с поправкой Йетса). Для выявления связи между показателями и оценки относительно вклада каждой независимой переменной использовали многофакторный регрессионный анализ с расчетом стандартизованных регрессионных коэф-

фициентов. Оценку кумулятивной доли пациентов без конечных точек определяли путем построения таблиц дожития с графическим изображением методом Каплана — Мейера с использованием модели Кокса. Для всех видов анализа отличия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам 30-месячного периода наблюдения комбинированная конечная точка исследования была достигнута у 62 (40 %) пациентов — 1-я группа. Регистрировалось 50 (32,2 %) случаев повторных госпитализаций по поводу НС, повторный ИМ перенесли 15 больных (9,6 %), ОНМК — 9 (5,8 %) обследованных. В ходе наблюдения по сердечно-сосудистым причинам умерли 14 человек (6,4 %).

На момент включения в исследование группы пациентов с осложненным течением постинфарктного периода и без осложнений не отличались по гендерному признаку, количеству курильщиков и частоте употребления алкоголя.

Исходные характеристики 1-й группы больных характеризовались старшим возрастом ($67,70 \pm 0,95$ года; $p = 0,0001$), большей продолжительностью анамнеза ишемической болезни сердца (ИБС) (в 2,3 раза; $p < 0,0001$) и количеством перенесенных ОНМК (24,2 %; $p = 0,0145$) и ИМ (в 3 раза; $p = 0,002$). В перечне сопутствующей патологии у них достоверно чаще диагностировали сахарный диабет (СД) (38,7 %; $p = 0,0156$), артериальную гипертензию (АГ) (91,9 %; $p = 0,026$) и периферический атеросклероз нижних конечностей (25,8 %; $p = 0,0037$) (табл. 1).

Галектин-3 играет роль посредника в межклеточном взаимодействии. Для него характерны многочисленные аутокринные и паракринные свойства, он усиливает провоспалительные сигналы, обладая хемотаксической функцией по отношению к макрофагам и моноцитам, регулирует процессы апоптоза, фиброза и ангиогенеза, что объясняет его участие в процессах атерогенеза, прогрессирования сердечной недостаточности и дестабилизации атеросклеротической бляшки [2, 9].

Концентрация галектина-3 на 2-е сутки острого ИМ ПЖ определялась в диапазоне 18,8–42,9 нг/мл ($31,48 \pm 0,79$ нг/мл), при этом средние значения галектина-3 в 1-й группе были достоверно выше показателей пациентов с благоприятным течением постинфарктного периода ($35,61 \pm 0,64$ нг/мл против $26,83 \pm 0,72$ нг/мл; $p < 0,0001$) (табл. 2).

В результате многофакторного регрессионного анализа было установлено, что уровень галектина-3, определенный на 2-е сутки ИМ ПЖ, был независимым фактором риска нестабильной стенокардии, повторных ИМ и сердечно-сосудистой смертности в последующие 30 месяцев наблюдения (табл. 3).

При повторном исследовании через 6 месяцев после ИМ ПЖ колебания уровня галектина-3 составляли 14,2–60,1 нг/мл, в среднем — $29,28 \pm 1,77$ нг/мл, что достоверно не отличалось от исходных значе-

ний ($p = 0,262$). В группе пациентов с осложненным течением постинфарктного периода средний уровень галектина-3 составлял $38,61 \pm 2,04$ нг/мл ($p < 0,0001$), что достоверно превышало показатель больных 2-й группы — $18,80 \pm 0,53$ нг/мл ($p < 0,0001$). В динамике наблюдения было установлено, что в группе пациентов с осложнениями в постинфарктном периоде уровень галектина-3 через 6 месяцев несколько увеличился ($38,61 \pm 2,04$ нг/мл; $p = 0,17$), в то же время у больных с отсутствием осложнений он достоверно уменьшился и составлял $18,80 \pm 0,53$ нг/мл ($p < 0,0001$) (табл. 2).

Показатели галектина-3, полученные в данном исследовании, соответствуют высоким значениям. Данные литературы указывают, что у пациентов с ОКС средние значения галектина-3 $16,7$ нг/мл ассоциируются с 2-кратным увеличением риска прогрессирования СН по сравнению с показателем $14,6$ нг/мл [9]. В исследовании С. R. de Fillipi и соавт. (2010) среднее нормальное значение галектина-3 у лиц без признаков СН соответствовало уровню $1,092$ нг/мл. У пациентов с СН смертность в течение года в нижнем quartile галектина-3 ($< 12,0$ нг/мл) составляла $10,3\%$ и увеличивалась до $32,5\%$ при

концентрации галектина-3, превышающей значения $22,3$ нг/мл [4].

Пошаговый многофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что уровень галектина-3, определенный через 6 месяцев после ИМ ПЖ, был достоверно и независимо связан с развитием сердечно-сосудистых осложнений — повторными ИМ, нестабильной стенокардией, ОНМК и сердечно-сосудистой смертностью на протяжении 30-месячного периода наблюдения (табл. 4).

Эти данные находят подтверждение в результатах исследования С. Falcone, S. Lucibello, I. Mazzucchelli et al. (2011), которые не только продемонстрировали связь галектина-3 с наличием 1–2 сосудистых атеросклеротических поражений коронарных артерий, но и показали достоверное увеличение галектина-3 при развитии клиники нестабильной стенокардии. Авторы указали на целесообразность использования галектина-3 в качестве маркера дестабилизации атеросклеротической бляшки и развития ОКС [6].

Результаты 30-месячного наблюдения за пациентами, перенесшими ИМ ПЖ на фоне Q-ИМ ЗСЛЖ, показали наличие прямой связи между кон-

Таблица 1. Демографические показатели и сопутствующие заболевания у больных с ИМ ПЖ на фоне Q-ИМ ЗСЛЖ

Показатель	Величина показателя, частота выявления показателя (%), средние значения ($M \pm m$)		χ^2 ; p
	С осложнениями (n = 62)	Без осложнений (n = 93)	
Женщины (n, %)	24 (38,7)	28 (30,1)	1,23; p = 0,27
Мужчины (n, %)	38 (61,3)	65 (69,9)	1,23; p = 0,27
Возраст, лет	$67,70 \pm 0,95$	$61,72 \pm 1,07$	p = 0,0001
Длительность анамнеза ИБС, лет	$7,22 \pm 0,77$	$3,08 \pm 0,40$	p = 0,000003
СД	24 (38,7)	17 (18,3)	5,85; p = 0,0156
АГ	57 (91,9)	74 (79,5)	4,87; p = 0,0026
ИМ в анамнезе	18 (29)	6 (6,5%)	8,97; p = 0,002
ОНМК в анамнезе	15 (24,2)	7 (7,5)	5,98; p = 0,0145
Периферический атеросклероз сосудов нижних конечностей	16 (25,8)	7 (7,5)	8,84; p = 0,0037

Таблица 2. Динамика галектина-3 у обследованных пациентов ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n = 62)	2-я группа (n = 93)	P
Галектин-3, нг/мл (2-е сутки)	$35,61 \pm 0,64$	$26,83 \pm 0,72$	< 0,0001
Галектин-3, нг/мл (6 мес.)	$38,61 \pm 2,04$	$18,80 \pm 0,53^*$	< 0,0001

Примечание: * — достоверная разница в показателях через 6 месяцев, $p < 0,0001$.

Таблица 3. Связь концентрации галектина-3, определенной на 2-е сутки ИМ ПЖ на фоне Q-ИМ ЗСЛЖ, с сердечно-сосудистыми осложнениями

Показатель	Бета	B	Степень влияния, %	P
НС	0,16	1,13	6,5	0,029291
Сердечно-сосудистая смерть	0,29	3,11	8,9	0,000129
Повторный ИМ	0,15	0,16	9,9	0,028561
ОНМК	0,09	1,29	2,9	0,182642
Анамнез ИБС	0,13	0,08	2,6	0,075313
Возраст	0,48	0,08	2,11	0,188
АГ	-0,09	-0,49	2,7	0,145

Таблица 4. Связь концентрации галектина-3, определенной через 6 месяцев после ИМ ПЖ на фоне Q-ИМ ЗСЛЖ, с сердечно-сосудистыми осложнениями

Показатель	Бета	В	Степень влияния, %	p
НС	0,34	9,77	12,5	0,000028
Сердечно-сосудистая смерть	0,43	15,65	14,1	0,0000001
Повторный ИМ	0,19	7,5	6,5	0,002259
ОНМК	0,24	12,39	7,9	0,000514
Анамнез ИБС	0,11	0,23	3,6	0,106
Возраст	0,08	0,29	2,11	0,33
АГ	0,19	0,27	2,18	0,14
СД	-0,17	-0,26	2,44	0,089

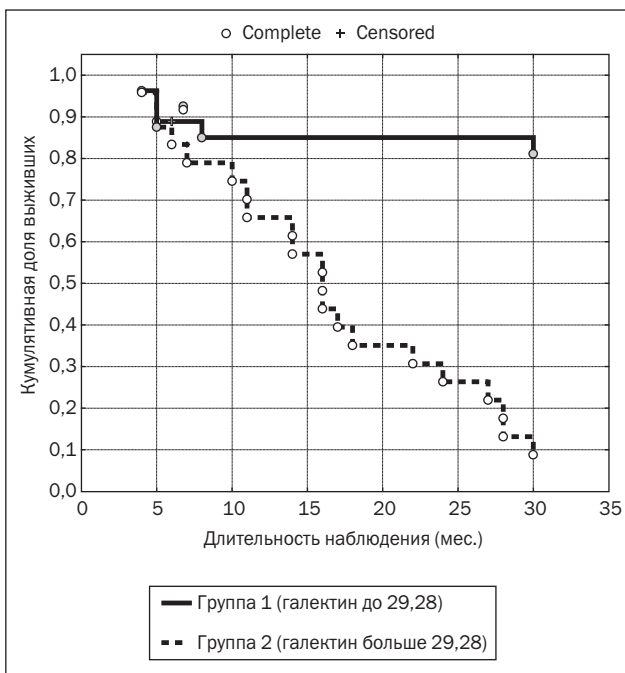


Рисунок 1. Кривые Каплана — Мейера на протяжении 30 месяцев у больных с ИМ ПЖ в зависимости от концентрации галектина-3, определенного через 6 мес.

Примечание: значение Cox's F-Test: $T_1 = 17,43154$; $T_2 = 9,568460$; $p = 0,000001$.

центрацией галектина-3, определенной через 6 месяцев после ИМ ПЖ, и частотой развития комбинированной конечной точки. Кривые выживания Каплана — Мейера распределены в зависимости от наличия у больных комбинированной конечной точки при концентрации галектина-3 выше или ниже среднего значения (29,28 нг/мл) на момент 6 месяцев после ИМ ПЖ.

В исследовании PROVE IT-TIMI 22 было показано, что у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, уровень галектина-3, определенного на 7-е сутки, является независимым маркером патологического ремоделирования миокарда и предиктором прогрессирования сердечной недостаточности [9]. Результаты данного исследования также продемонстрировали прогностическое значение галектина-3 у больных с ИМ ПЖ в развитии жизненно опасных осложнений и сердечно-сосудистой смерти в отдаленном периоде инфаркта.

Выводы

1. Доказано прогностическое значение галектина-3 в развитии сердечно-сосудистых осложнений на протяжении 30 месяцев наблюдения у больных с ИМ ПЖ на фоне Q-ИМ ЗСЛЖ.

2. Показана связь между высокой концентрацией галектина-3, определенной через 6 месяцев после ИМ ПЖ, с частотой комбинированной сердечно-сосудистой точки по итогам 30-месячного наблюдения.

Список литературы

1. Воронков Л.Г., Амосова К.М., Багрий А.Е. та ін. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) // Серцева недостатність. — 2012. — № 3. — С. 60-96.
2. De Boer R.A., Voors A.A., Muntendam P. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression // *European Journal of Heart Failure*. — 2009. — Vol. 11. — P. 811-817.
3. Calvier L., Miana M., Rebol P. et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2013. — Vol. 33 — P. 67-75.
4. De Filippi C., Felker M. Galectin-3 in Heart Failure — Linking Fibrosis, Remodeling and Progression // *US Cardiology*. — 2010. — Vol. 7(1). — P. 67-70.
5. Doehner W. Diagnostic biomarkers in cardiovascular disease. Diagnostic biomarkers in cardiovascular disease: the proteomics approach // *Eur. Heart J.* — 2012. — Vol. 33, № 18. — P. 2317-2324.
6. Falcone C., Lucibello S., Mazzucchelli I. et al. Galectin-3 plasma levels and coronary artery disease: a new possible biomarker of acute coronary syndrome // *J. Immunopathol. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 24(4). — P. 905-913.
7. Halkin A., Singh M., Nikolsky E. et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. The Cardillak Risk Score // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 45. — P. 1397-1405.
8. Hamon M., Agostini D., Page O. et al. Prognostic impact of right ventricular involvement in patients with acute myocardial infarction: Meta-analysis // *Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 36. — P. 2023-2033.
9. Grandin E.W., Jarolim P., Ritterowa L. et al. Galectin-3 and the development of heart failure after acute coronary syndrome: a pilot experience from PROVE IT-TIMI 22 // *Clinical Chemistry*. — 2012. — Vol. 58. — P. 267-273.
10. Jensen C.J., Jochims M., Hunold P. et al. Right ventricular involvement in acute left ventricular myocardial infarction: prognostic implications of MRT findings // *AJR*. — 2010. — Vol. 194. — P. 592-598.
11. Kramer F. Galectin-3: clinical utility and prognostic value in patients with heart failure // *Research Reports in Clinical Cardiology*. — 2013. — Vol. 4. — P. 13-22.
12. Lok D., Van Der Meer, Porte P. et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study // *Clin. Res. Cardiol.* — 2010. — Vol. 99. — P. 323-328.

13. Ninkovic V., Perunicic J., Ninkovic S. et al. Predictors of In-Hospital Mortality in Patients with Acute Inferior Infarction of the Left Ventricle Accompanied by Right Ventricular Infarction when Treated with Percutaneous Coronary Intervention // *J. Clin. Exp. Cardiol.* — 2013. — Vol. 4. — P. 253-258.

14. Pereira A., Franken R., Sproviery S.R. et al. Impact on hospital mortality and morbidity of right ventricular involvement among patients with acute left ventricular infarction // *Sao Paulo Med. J.* — 2006. — Vol. 124(4). — P. 186-191.

15. Shan R.V., Chen-Tournoux A.A., Picard M.H. et al. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute decompensated heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* — 2010. — Vol. 12(8). — P. 826-832.

16. Stanley G., Mansi P., Ashok T. Clinical profile and in-hospital outcome of patients with right ventricular myocardial infarction // *International Journal of Clinical Medicine.* — 2014. — Vol. 5. — P. 459-463.

17. Steg G., James S., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal.* — 2012. — Vol. 33. — P. 2569-2619.

Получено 12.04.16 ■

Целуйко В.Й.¹, Лозова Т.А.², Сасюк О.С.²

¹Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

²Сумська міська клінічна лікарня № 1, м. Суми, Україна

ГАЛЕКТИН-3 ЯК ФАКТОР РИЗИКУ НЕСПРИЯТЛИВИХ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ ПРИ ДОВГОСТРОКОВОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ У ХВОРИХ З ІНФАРКТМ МІОКАРДА ПРАВОГО ШЛУНОЧКА НА ФОНІ Q-ІНФАРКТУ МІОКАРДА ЗАДНЬОЇ СТІНКИ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

Резюме. У 155 хворих з інфарктом міокарда правого шлуночка на фоні Q-інфаркту задньої стінки лівого шлуночка вивчалось прогностичне значення галектину-3 у розвитку серцево-судинних ускладнень при 30-місячному спостереженні. Рівень галектину-3 визначався на 2-гу добу гострого інфаркту та через 6 місяців (Platinun ELISA). Доведено прогностичне значення галектину-3 у розвитку нестабіль-

ної стенокардії, повторних інфарктів міокарда, гострих порушень мозкового кровообігу та серцево-судинної смерті протягом 30 місяців. Встановлено зв'язок між високою концентрацією галектину-3 через 6 місяців після інфаркту правого шлуночка і частотою комбінованої кінцевої точки.

Ключові слова: галектин-3, інфаркт міокарда правого шлуночка, серцево-судинні ускладнення, предиктори.

Tseluyko V.Y.¹, Lozova T.A.², Sasyuk O.S.²

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

²City Clinical Hospital № 1, Sumy, Ukraine

GALECTIN-3 AS A RISK FACTOR FOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS IN LONG-TERM MONITORING OF PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION OF THE RIGHT VENTRICLE ON THE BACKGROUND OF THE Q-MYOCARDIAL INFARCTION OF THE LEFT VENTRICLE POSTERIOR WALL

Summary. It has studied the prognostic value of galectin-3 in the development of cardiovascular complications at 30-month follow-up of 155 patients with myocardial infarction of the right ventricle on the background of the Q-myocardial infarction of the left ventricle posterior wall. The level of galectin-3 was determined on the 2nd day of acute myocardial infarction and in 6 months of follow-up (Platinun ELISA). It has proved the prognostic significance of galec-

tin-3 in the development of unstable angina, myocardial re-infarction, stroke and cardiovascular death within 30 months. The connection has been established between the high concentration of galectin-3 in 6 months after the right ventricle myocardial infarction incidence and the rate of the combined cardiovascular endpoint.

Key words: galectin-3, myocardial infarction of the right ventricle, cardiovascular complications, predictors.