

Дагхар Самауиль

Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, г. Харьков, Украина

Прогностическое значение уровня галектина-3 у больных гипертрофической кардиомиопатией

Резюме. *Цель работы:* изучение прогностической ценности уровня галектина-3 (Гал-3) у больных с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). *Материалы и методы.* Изучены клиничко-анамнестические и инструментальные данные у 90 пациентов с ГКМП, из которых 76 обследовано повторно через 12 ± 3 мес. лечения. *Методы обследования:* электрокардиография, эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы и определение содержания Гал-3 в сыворотке крови иммуноферментным методом. *Результаты.* Повторное изучение данных общеклинических и инструментальных исследований, а также уровня Гал-3 в сыворотке крови больных с ГКМП через 12 ± 3 мес. после первичного осмотра позволило выделить две группы больных: со стабильным и прогрессирующим течением заболевания. Прогрессирующее течение ГКМП чаще наблюдалось при ее обструктивном варианте, наличии сопутствующей ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, постоянной формы фибрилляции предсердий и тяжелых форм сердечной недостаточности. Из данных инструментальных исследований наиболее информативными были показатели эхокардиоскопии, которые позволили установить, что при прогрессирующем течении ГКМП отмечается развитие систолической и диастолической дисфункции левого желудочка. Однако наиболее значимую корреляцию с прогрессирующим течением ГКМП имело исходное увеличение уровня Гал-3, что свидетельствует о прогностическом значении определения данного показателя у больных с ГКМП. В итоговую регрессионную модель прогноза течения ГКМП вошли тяжелая сердечная недостаточность, уровень Гал-3 и показатели эхокардиоскопии, характеризующие систолическую и диастолическую функции левого желудочка. Эффективность предложенной модели прогноза течения ГКМП составила 90,8 %, что свидетельствует о возможности ее практического применения. *Выводы.* Исходное повышение уровня Гал-3 у больных ГКМП ассоциировано с прогрессирующим течением заболевания, оценка его уровня в комплексе с клиничко-инструментальными показателями целесообразна для прогнозирования течения ГКМП.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия; галектин-3; прогрессирующее течение; прогнозирование

Введение

Одной из сложных проблем клинической кардиологии является гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП). Согласно клиническим рекомендациям Европейского кардиологического общества (2014), основной диагностический критерий гипертрофической кардиомиопатии — утолщение стенки левого желудочка (ЛЖ) от 15 мм и более, выявленное каким-либо методом при отсутствии других причин гипертрофии, либо менее выраженная гипертрофия при выявлении специфических генных мутаций [4].

Несмотря на однотипные структурные изменения миокарда при ГКМП, клинические проявления заболевания и его течение чрезвычайно вариабельны. Манифестация ГКМП может произойти в любом возрасте, заболевание может сопровождаться явлениями обструкции выходного тракта (ВТ) ЛЖ, осложняться сердечной недостаточностью (СН), ишемией миокарда и тяжелыми, нередко фатальными нарушениями ритма, но может протекать и бессимптомно [8]. Это создает значительные трудности при дифференциальной

диагностике и выборе оптимальной тактики лечения ГКМП.

Эффективным направлением оптимизации тактики лечения ГКМП является раннее выявление предикторов неблагоприятного исхода заболевания и создание на основе их анализа прогностических моделей. Кроме клинико-anamnestических и инструментальных данных, в качестве таких предикторов используются биомаркеры. В последние годы получены обнадеживающие данные о прогностических возможностях галектина-3 (Гал-3). Главными направлениями исследований уровня Гал-3 при сердечно-сосудистой патологии были изучение диагностической ценности его плазменной или сывороточной концентрации; изучение стратификации риска; мониторинг уровня Гал-3 под влиянием терапии; изучение прогностической ценности его концентрации в крови [1]. При анализе прогностической значимости уровня Гал-3 у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью установлено, что он является независимым предиктором смертности и повторной госпитализации больных, особенно у лиц с сохраненной фракцией выброса [13]. Однако имеющиеся на сегодняшний день данные относительно динамики Гал-3 в процессе лечения недостаточны и нуждаются в дальнейшем исследовании, что в равной степени можно отнести и к ГКМП.

Целью исследования явилось изучение прогностической ценности уровня Гал-3 у больных с ГКМП.

Материалы и методы

В исследование включено 90 пациентов с ГКМП, наблюдавшихся с 2013 по 2015 год в Харьковской городской клинической больнице № 8, которая является клинической базой кафедры кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования МЗ Украины. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $50,2 \pm 16,2$ года (от 17 до 84 лет), из них 43 (47,8 %) женщины и 47 (52,2 %) мужчин.

Наряду с клинико-anamnestическим обследованием больных им выполнены: электрокардиография в 12 отведениях, эхокардиография на аппарате ультразвуковой диагностики Siemens Sonoline G40 (Siemens, Германия) с использованием стандартных методик сканирования, суточное мониторирование электрокардиографии (ЭКГ) с помощью аппаратов INCART (Венгрия). Обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения CARDIOSPY (LabTech Ltd.); определение концентрации Гал-3 в сыворотке крови — с помощью иммуноферментного метода лабораторным набором фирмы eBioscience для количественного определения Human Galectin-3 Platinum Elisa BMS279/4/BMS279/4Ten.

Исследования выполнялись при первичном обследовании и повторно через 12 ± 3 мес. (амбу-

латорно или при повторной госпитализации). При повторном обследовании акцентировали внимание на неблагоприятных конечных точках, к которым относятся:

- внезапная сердечная смерть или кардиальная смерть;
- госпитализация в кардиологическое отделение в связи с ухудшением состояния в течение 12 ± 3 мес. после первичного осмотра;
- прогрессирование тяжести клинических проявлений при повторном обследовании амбулаторных больных или плановой госпитализации: усиление или появление новых жалоб, в том числе с нарастанием тяжести СН, или при появлении показаний к инвазивному или хирургическому лечению; ухудшение показателей эхокардиоскопии (ЭКС) (увеличение толщины гипертрофированного участка, развитие или усугубление явлений обструкции ВТ ЛЖ, прогрессирование тяжести диастолической дисфункции с развитием более тяжелого типа дисфункции).

При анализе клинических показателей и данных инструментального исследования при повторном осмотре были выделены две группы больных:

- в первую группу вошли 54 больных с улучшением состояния или со стабильным течением заболевания на протяжении анализируемого периода;
- во вторую группу вошли 22 больных, у которых констатировано прогрессирование основного заболевания.

Полученные данные обрабатывались с помощью пакета статистических программ SPSS 19,0. Использованы методы описательной статистики, Т-критерий для количественных показателей, критерий χ^2 для сравнения качественных показателей в независимых выборках. Различия считали значимыми при вероятности нулевой гипотезы менее 5 % ($P < 0,05$). Для изучения взаимосвязей анализируемых признаков использован корреляционный анализ методом Спирмена. Для создания прогностической модели прогрессирующего течения заболевания использован метод бинарной логистической регрессии.

Результаты и обсуждение

Прежде всего выполнен сравнительный анализ клинических и инструментальных показателей больных первой и второй групп.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, существенных различий по исходной степени гипертрофии миокарда не выявлено ($P = 0,917$ по критерию χ^2), но отмечается существенное (на 17,9 %) преобладание у больных с прогрессирующим течением ГКМП с явной обструкцией.

По частоте сопутствующей патологии и осложненному течению основного заболевания достоверных различий также не выявлено ($P > 0,05$ во всех случаях). Однако необходимо отметить большую частоту выявления в группе больных с прогрессирующим течением заболевания артериальной гипертензии (АГ) II–III ст., ИБС III ФК, постинфаркт-

ных состояний и постоянной формы фибрилляции предсердий. Наиболее существенные различия выявлены при анализе частоты СН. СН III–IV ст. у больных с прогрессирующим течением заболевания выявлялась более чем в 2 раза чаще — 24,1 и 54,5 % соответственно в первой и второй группах ($P = 0,008$ по критерию χ^2).

Таким образом, можно предположить, что прогрессирующее течение ГКМП чаще обусловлено ее обструктивным вариантом, наличием сопутствующей ИБС, АГ и постоянной формы фибрилляции предсердий, а также осложнением течения заболевания СН.

Исходная концентрация Гал-3 у больных с ГКМП характеризовалась большой вариабельностью с размахом значений от 4,96 до 57,82 нг/мл (в среднем $19,07 \pm 12,63$ нг/мл), при этом отмечалась ее связь с некоторыми клинико-анамнестическими данными [3]. Наиболее выраженная ассоциация установлена между уровнем биомаркера и тяжестью сердечной недостаточности — функциональным классом, результатом 6-минутного теста. В то же время не выявлено достоверных различий в уровне Гал-3 в зависимости от степени и локализации гипертрофии или наличия и выраженности обструкции.

При повторном исследовании уровня Гал-3 у больных с ГКМП выявлена разнонаправленная динамика данного показателя. Среднее значение концентрации Гал-3 через 12 ± 3 мес. после первично-

го исследования составило $19,93 \pm 15,25$ нг/мл (от 3,20 до 67,33 нг/мл, 95% доверительный интервал (ДИ) 16,45–23,42 нг/мл), что несущественно превышает исходные показатели — $19,07 \pm 12,63$ нг/мл ($P = 0,294$ по Т-критерию для парных выборок).

Разница между исходными показателями и показателями, полученными при повторном исследовании, составила $0,87 \pm 7,13$ нг/мл (от $-15,32$ до $29,79$ нг/мл; 95% ДИ $-0,76$ – $2,20$ нг/мл). Большая величина стандартного отклонения в данном случае характеризует значительный размах индивидуальных данных, при этом у 36 (47,4 %) больных концентрация Гал-3 снижалась, и разница имела отрицательное значение (от $-15,32$ до $-0,91$ нг/мл), а у 36 (47,4 %) больных отмечено нарастание уровня Гал-3 (от 0,25 до 29,79 нг/мл).

В процентном выражении уровень Гал-3, выявленный при повторном исследовании, составил от 37,7 до 328,0 % от исходной концентрации: у 13 (17,1 %) больных изменения отличались от исходных не более чем на 10 %; у 29 (38,2 %) больных увеличились более чем на 10 %; и у 34 (44,7 %) больных уменьшились более чем на 10 %.

Таким образом, предварительный анализ уровня Гал-3 через 12 ± 3 мес. наблюдения выявил разнонаправленный характер изменений: у части больных данный показатель оставался стабильным, однако в большей части случаев наблюдалось увеличение или уменьшение концентрации Гал-3.

Таблица 1. Клинико-анамнестические показатели у больных ГКМП в зависимости от течения заболевания, n (%)

Клинико-анамнестические показатели	Течение ГКМП		P
	Стабильное течение (n = 54)	Прогрессирующее течение (n = 22)	
Вариант течения ГКМП: — без обструкции — с латентной обструкцией — с явной обструкцией	37 (68,5) 7 (13,0) 10 (18,5)	11 (50,0) 3 (13,6) 8 (36,4)	0,288**
Степень ГКМП: — умеренная (15–20 мм) — средняя (21–25 мм) — выраженная (более 25 мм)	17 (31,5) 32 (59,3) 5 (9,3)	8 (36,4) 12 (54,5) 2 (9,1)	0,917**
ИБС: — I ФК — II ФК — III ФК	1 (1,9) 6 (11,1) 9 (16,7)	1 (4,5) 2 (9,1) 5 (22,7)	0,824**
Артериальная гипертензия: — I ст. — II ст. — III ст.	1 (1,9) 22 (40,7) 4 (7,4)	— 9 (40,9) 4 (18,2)	0,493**
Перенесенный инфаркт миокарда	3 (5,6)	4 (18,2)	0,183*
Фибрилляция предсердий: — постоянная — персистирующая — пароксизмальная	4 (7,4) 6 (11,1) 2 (3,7)	3 (13,6) 2 (9,1) 1 (4,5)	0,8502
СН: — I ст. — II ст. — III ст. — IV ст.	5 (9,3) 35 (64,8) 13 (24,1) —	2 (9,1) 6 (27,3) 12 (54,5) 2 (9,1)	0,008**

Примечания: * — достоверность различий между группами по точному критерию Фишера; ** — достоверность различий между группами по критерию χ^2 .

Динамика уровня Гал-3 в зависимости от течения ГКМП представлена в табл. 2.

Как видно, у больных со стабильным течением ГКМП в большей части случаев (59,3 %) отмечается снижение уровня Гал-3 на 10 % и более от исходного, значительно реже наблюдалось увеличение уровня Гал-3 на 10 % и более. Во второй группе (с прогрессирующим течением ГКМП) наблюдается обратное отношение: значительное преобладание больных с увеличением уровня Гал-3 на 10 % и более в 72,7 % случаев, а его уменьшение — в 9,1 % случаев (различия между группами статистически достоверны — $P < 0,001$ по критерию χ^2).

Для уточнения факторов, на фоне которых развивалось повышение концентрации Гал-3, был выполнен сравнительный анализ клинических и инструментальных показателей первой и второй групп больных (табл. 3).

Как видно, существенных различий по исходной степени гипертрофии миокарда не выявлено ($P = 0,917$ по критерию χ^2), но отмечается существенное (на 17,9 %) преобладание в группе больных с прогрессирующим течением варианта течения ГКМП с явной обструкцией. Также необходимо отметить большую частоту выявления в группе больных с прогрессирующим течением заболевания артериальной гипертензии II–III ст., ИБС III ФК, постинфарктных состояний и постоянной формы фибрилляции предсердий, а также СН. СН III–IV ст. у больных с прогрессирующим течением заболевания выявлялась более чем в 2 раза чаще — 24,1 и 54,5 % соответственно в первой и второй группах ($P = 0,008$ по критерию χ^2).

Сходные данные были получены другими исследователями. Повышенная концентрация Гал-3 была связана с плохими функциональными показателями тяжести СН и являлась предиктором долгосрочных

Таблица 2. Динамика уровня Гал-3 у больных ГКМП в зависимости от течения заболевания, n (%)

Динамика уровня Гал-3	Течение ГКМП		P*
	Стабильное течение (n = 54)	Прогрессирующее течение (n = 22)	
Увеличение на 10 % и более	13 (24,1)	16 (72,7)	< 0,001
Изменение менее 10 %	9 (16,7)	4 (18,2)	
Уменьшение на 10 % и более	32 (59,3)	2 (9,1)	

Примечание: * — достоверность различий между подгруппами по критерию χ^2 .

Таблица 3. Клинико-anamнестические показатели у больных ГКМП в зависимости от течения заболевания, n (%)

Клинико-anamнестические показатели	Течение ГКМП		P
	Стабильное течение (n = 54)	Прогрессирующее течение (n = 22)	
Вариант течения ГКМП: — без обструкции — с латентной обструкцией — с явной обструкцией	37 (68,5) 7 (13,0) 10 (18,5)	11 (50,0) 3 (13,6) 8 (36,4)	0,288**
Степень ГКМП: — умеренная (15–20 мм) — средняя (21–25 мм) — выраженная (более 25 мм)	17 (31,5) 32 (59,3) 5 (9,3)	8 (36,4) 12 (54,5) 2 (9,1)	0,917**
ИБС: — I ФК — II ФК — III ФК	1 (1,9) 6 (11,1) 9 (16,7)	1 (4,5) 2 (9,1) 5 (22,7)	0,824**
АГ: — I ст. — II ст. — III ст.	1 (1,9) 22 (40,7) 4 (7,4)	— 9 (40,9) 4 (18,2)	0,493**
Перенесенный инфаркт миокарда	3 (5,6)	4 (18,2)	0,183*
Фибрилляция предсердий: — постоянная — персистирующая — пароксизмальная	4 (7,4) 6 (11,1) 2 (3,7)	3 (13,6) 2 (9,1) 1 (4,5)	0,850**
СН: — I ст. — II ст. — III ст. — IV ст.	5 (9,3) 35 (64,8) 13 (24,1) —	2 (9,1) 6 (27,3) 12 (54,5) 2 (9,1)	0,008**

Примечания: * — достоверность различий между группами по точному критерию Фишера; ** — достоверность различий между группами по критерию χ^2 .

неблагоприятных исходов [5]. В недавнем исследовании китайских ученых регрессионный анализ выявил высокую информативность Гал-3 как независимого предиктора смертности от всех причин и повторной госпитализации у больных с ИБС, осложненной СН. При этом более сильная корреляция с неблагоприятным исходом была у пациентов с СН и сохраненной ФВ [13]. По материалам масштабного Фремингемского исследования [6] выявлено, что повышение концентрации Гал-3 было достоверно ассоциировано с увеличением массы левого желудочка, увеличением частоты вновь возникшей СН и риском смерти от всех причин. Причем эта связь сохранялась и с поправкой на пол и возраст больных, и с учетом других клинических факторов.

При анализе исходных данных ультразвукового исследования получены следующие данные (табл. 4).

При сравнении исходных показателей ЭКС у больных с прогрессирующим течением ГКМП было выявлено статистически достоверное уменьшение коронарной артерии (КА), свидетельствующее о более равномерной гипертрофии с увеличением толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), но с практически идентичной толщиной межжелудочковой перегородки (ТМЖП). Также наблюдалось исходное увеличение линейных и объемных показателей ЛЖ: конечно-диастолического (КДР) и конечно-систолического размера (КСР) ЛЖ ($P = 0,054$ и $P = 0,011$ соответственно),

конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического объема (КСО) ($P = 0,067$ и $P = 0,013$ соответственно). ФВ при прогрессирующем течении заболевания была достоверно меньше ($P = 0,007$), а линейные размеры ЛП и ПП больше, чем при стабильном течении заболевания ($P = 0,101$ и $P = 0,039$ соответственно). Величина PG_{max} у больных с прогрессирующим течением заболевания исходно была больше, чем при стабильном течении ($P = 0,009$).

В других исследованиях также были получены сходные данные: у больных с ХСН на фоне дилатационной или ишемической кардиомиопатии выявлена достоверная положительная корреляция уровня Гал-3 с КДР и КСР ЛЖ и отрицательная — с ФВ ЛЖ. Кроме того, повышение уровня Гал-3 было ассоциировано с сопутствующей артериальной гипертензией, эпизодами желудочковой тахикардии и фибрилляцией предсердий. Концентрация Гал-3 нарастала по мере увеличения тяжести ХСН, но не зависела от ее этиологии [2].

Кроме этого, выявлены различия показателей диастолической функции (ДФ) ЛЖ. У больных с прогрессирующим течением ГКМП IVRT при первичном исследовании был достоверно меньше, чем у больных со стабильным течением ($P = 0,004$). По остальным показателям ДФ ЛЖ достоверных различий не выявлено. В целом при прогрессирующем течении ГКМП при первичном обследовании более часто выявляются признаки диастолической дисфункции ЛЖ по рестриктивному типу (50 %

Таблица 4. Исходные показатели ЭКС у больных с различным типом течения ГКМП

Показатели ЭКС	Стабильное течение (n = 54)	Прогрессирующее течение (n = 22)	P
ТЗСЛЖ, см	1,19 ± 0,33	1,31 ± 0,28	0,119
ТМЖП, см	2,09 ± 0,55	1,98 ± 0,49	0,391
КА	1,82 ± 0,52	1,56 ± 0,49	0,022
КДР ЛЖ, см	4,49 ± 0,50	4,72 ± 0,44	0,054
КСР ЛЖ, см	2,88 ± 0,39	3,19 ± 0,47	0,011
ЛП, см	4,54 ± 0,66	4,81 ± 0,62	0,101
ПП, см	3,78 ± 0,37	4,02 ± 0,48	0,039
ПЖ, см	2,19 ± 0,19	2,32 ± 0,39	0,184
КДО, мл	93,8 ± 23,9	104,8 ± 22,6	0,067
КСО, мл	32,7 ± 10,7	41,9 ± 14,7	0,013
УО, мл	61,1 ± 15,3	62,9 ± 9,7	0,543
ФВ, %	65,4 ± 5,5	61,0 ± 6,3	0,007
Масса миокарда ЛЖ, г	325,6 ± 131,5	348,0 ± 112,7	0,460
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	164,7 ± 58,6	169,3 ± 47,6	0,724
IVCT, мс	57,8 ± 26,6	46,7 ± 25,0	0,095
IVRT, мс	103,1 ± 32,0	78,7 ± 30,6	0,004
Ve, мс	0,81 ± 0,22	0,83 ± 0,21	0,816
Va, мс	0,61 ± 0,19	0,59 ± 0,28	0,826
E/A	1,47 ± 0,60	1,65 ± 0,73	0,295
DT, мс	202,0 ± 52,6	203,8 ± 56,1	0,899
PG _{max} , мм рт.ст.	14,6 ± 16,2	31,6 ± 26,7	0,009

Примечание: * — достоверность различий между группами по T-критерию для независимых выборок.

больных), у больных со стабильным течением данный тип диастолической дисфункции выявлялся в 31,5 % случаев ($P = 0,264$ по критерию χ^2).

Сходные результаты получены исследователями из Тайваня, которые выявили, что плазменная концентрация Гал-3 у пациентов с тяжелой диастолической дисфункцией была достоверно выше, чем у пациентов с дисфункцией средней тяжести. Выявлена достоверная корреляция с эхокардиографическими показателями (DT и E/Em) и тяжестью фиброза миокарда по данным магнитно-резонансной томографии. Авторы пришли к выводу, что Гал-3 активно реагирует на изменения нагрузки миокарда, подтверждая важную роль Гал-3 как посредника в процессах фиброза миокарда [12].

Кроме этого, U.C. Sharma и соавт. (2004) при изучении биоптатов миокарда трансгенных крыс выявили увеличение экспрессии Гал-3 в ранней стадии гипертрофии миокарда в случаях быстро прогрессирующей сердечной недостаточности. Авторы считают, что в патогенезе СН имеют значение воспалительные механизмы, а активация макрофагов с повышением продукции ими Гал-3 способствует пролиферации фибробластов и отложению коллагена с последующим развитием желудочковой дисфункции [10]. Y.H. Liu и соавт. (2009) в аналогичном эксперименте после интраперикардиальной инфузии Гал-3 выявили значительное увеличение числа макрофагов и тучных клеток в миокарде крыс, усиление интерстициального и периваскулярного фиброза, развитие гипертрофии сердца, изменение систолических и диастолических показателей функции сердца [9].

Следует отметить, что исследований уровня Гал-3 у больных с ГКМП немного. В частности, исследователи из Турции выявили достаточно сильную корреляцию высокого уровня Гал-3 с ТМЖП и с индексом массы миокарда ЛЖ, но не обнаружили корреляции с показателями систолической и диастолической дисфункции [11].

Таким образом, сравнительный анализ ультразвуковых показателей позволяет сделать вывод, что

у больных с прогрессирующим течением ГКМП отмечается увеличение частоты нарушений структурно-функциональных показателей ЛЖ, свидетельствующих о тенденции к развитию дилатации полостей сердца с наличием явлений обструкции, а также систолической и, в большей степени, диастолической дисфункции.

Для создания прогностической модели прогрессирования ГКМП был использован метод бинарной логистической регрессии с использованием принудительного включения. В модель были включены все признаки, имеющие достоверную корреляцию с типом течения заболевания: тяжесть СН (I–IV ФК) ($r_s = 0,342$; $P = 0,003$); уровень Гал-3 (в нг/мл) ($r_s = 0,604$; $P < 0,001$); величина ФВ (в %) ($r_s = -0,338$; $P = 0,003$); величина PGmax (в мм рт.ст.) ($r_s = 0,424$; $P < 0,001$); величина IVRT (в мс) ($r_s = -0,329$; $P = 0,004$). Коэффициенты регрессии для этих показателей, показатель Вальда и статистическая значимость показателей представлены в табл. 5.

По этим данным итоговое уравнение для определения прогноза течения ГКМП выглядит следующим образом:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где $z = 22,259 + x_1 \cdot (-2,575) + x_2 \cdot 0,257 + x_3 \cdot (-0,332) + x_4 \cdot 0,092 + x_5 \cdot (-0,046)$.

При значении P более 0,5 прогнозируется прогрессирующее течение заболевания, при значении P менее 0,5 — стабильное течение заболевания. Эффективность прогнозирования данным методом представлена в табл. 6.

Как видно, процент правильно предсказанных результатов достигает 90,8 % с большей вероятностью предсказания стабильного течения заболевания (94,4 %).

При анализе коэффициентов регрессии обращает на себя внимание, что коэффициенты тяжести СН, величины ФВ и величины IVRT имеют отрицательное значение, то есть при уменьшении этих величин вероятность прогрессирования ГКМП

Таблица 5. Показатели регрессионного уравнения для прогнозирования течения ГКМП

Показатель	Коэффициент регрессии	Показатель Вальда	Уровень значимости
x_1 -СН по NYHA (I–IV ФК)	-2,575	3,500	0,061
x_2 -Гал-3 (нг/мл)	0,257	10,631	0,001
x_3 -ФВ (%)	-0,332	4,316	0,038
x_4 -PGmax (мм рт.ст.)	0,092	7,866	0,005
x_5 -IVRT (мс)	-0,046	4,724	0,030
Константа	22,259	3,557	0,059

Таблица 6. Эффективность прогнозирования течения ГКМП

Наблюдаемое течение ГКМП	Предсказанное течение		Процент правильных
	Стабильное	Прогрессирующее	
Стабильное	51	3	94,4
Прогрессирующее	4	18	81,8
Общая процентная доля			90,8

увеличивается. Такая зависимость от тяжести СН свидетельствует о том, что при легкой СН с высоким уровнем Гал-3 риск прогрессирования увеличивается в большей степени, чем при более тяжелой СН у больных с аналогичным уровнем Гал-3.

Необходимо отметить, что данная модель имеет определенные ограничения, связанные прежде всего с длительностью наблюдения и относительно небольшим числом больных, включенных в анализ. Расширение популяции больных с доступным для анализа анамнезом и необходимых клинических и инструментальных данных, а также длительности их наблюдения позволит увеличить прогностическую ценность и практическую значимость данной модели.

Выводы

1. Результаты проспективного наблюдения за больными ГКМП свидетельствуют, что динамика уровня Гал-3 имеет важное прогностическое значение, и ее повышение ассоциировано с прогрессированием заболевания. При повторном обследовании больных ГКМП через 12 ± 3 мес. лечения установлено, что при прогрессирующем течении заболевания у 72,7 % больных наблюдается увеличение уровня Гал-3 в сыворотке крови на 10 % и более от исходного уровня.

2. Прогрессирующий вариант течения ГКМП чаще наблюдался у больных с явной обструкцией ВТ ЛЖ, при наличии артериальной гипертензии II–III ст., ИБС, перенесенного инфаркта миокарда и постоянной формы фибрилляции предсердий, но наиболее сильная корреляция прогрессирования заболевания отмечается с уровнем Гал-3 в сыворотке крови ($r_s = 0,686$; $P < 0,001$).

3. Регрессионная модель прогноза течения заболевания с использованием признаков, имеющих наиболее сильную корреляцию с прогрессированием ГКМП в течение 12 ± 3 мес. (уровень Гал-3 в сыворотке крови в нг/мл; тяжесть СН — ФК по NYHA; величина ФВ в %; величина PGmax ВТ ЛЖ в мм рт.ст.; величина IVRT в мс), позволяет прогнозировать течение ГКМП с точностью 90,8 %, что способствует выделению группы больных, нуждающихся в интенсивном наблюдении.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Гямджян К.А., Дранкина О.М., Максимов М.Л. Галектин-3: клиническая и прогностическая ценность определения у пациентов с ХСН // *Сердечная недостаточность*. — 2014. — Т. 82, № 1. — С. 51-55.
2. Целуйко В.Й., Матвійчук Н.В., Кіношенко К.Ю. Галектин-3 у хворих на хронічну серцеву недостатність / В.Й. Целуйко // *Український кардіологічний журнал*. — 2014. — № 3. — С. 77-81.
3. Целуйко В.И., Дагхар С. Уровень галектина-3 и показатели холтеровского мониторирования электрокардио-

граммы у больных гипертрофической кардиомиопатией // *Український кардіологічний журнал* — 2016. — № 4. — С. 80-86.

4. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) / Perry M. Elliott, Aris Anastasakis, Michael A. Borger [et al.] // *European Heart Journal*. — 2014. — Vol. 35. — P. 2733-2779. — DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284.

5. Felker G.M., Fiuzat M., Shaw L.K. et al. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study // *Circ. Heart Fail.* — 2012. — Vol. 5. — P. 72-78. — DOI: 10.1161/circheartfailure.111.963637.

6. Ho J.E., Liu C., Lyass A., Courchesne P., Pencina M.J., Vasan R.S., Larson M.G., Levy D. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2012. — Vol. 60, Is. 14. — P. 1249-1256. — DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.053.

7. Ho J.E., Liu C., Lyass A., Courchesne P. et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2012. — Vol. 60, Is. 14. — P. 1249-1256. — DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.053.

8. Maron B.J., Ommen S.R., Semsarian C., Spirito P., Olivetto I., Maron M.S. Hypertrophic Cardiomyopathy: Present and Future, With Translation Into Contemporary Cardiovascular // *J. Amer. Col. Cardiol.* — 2014. — Vol. 64, Iss. 1. — P. 83-99. — DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.003.

9. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin / Y.H. Liu, M. D'Ambrosio, T.D. Liao et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2009. — Vol. 296. — P. H404-H412. — DOI: 10.1152/ajp-heart.00747.2008.

10. Sharma U.C., Pokharel S., van Brakel T.J., van Berlo J.H., Cleutjens J.P., Schroen B., André S., Crijns H.J., Gabius H.J., Maessen J., Pinto Y.M. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction [електронний ресурс] / U.C. Sharma, S. Pokharel, T.J. van Brakel [et al.] // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110. — P. 3121-3128. — Режим доступа: <http://circ.ahajournals.org/content/110/19/3121.full.pdf+html>. DOI: 10.1161/01.CIR.0000147181.65298.4D.

11. Tuluze S.Y., Tuluze K., Gil Z. et al. Galectin-3 levels in patients with hypertrophic cardiomyopathy and its relationship with left ventricular mass index and function // *Anatol. J. Cardiol.* — 2015. — Vol. 15(0). — DOI: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.6191.

12. Wu C.K., Su M.Y., Lee J.K. et al. Galectin-3 level and the severity of cardiac diastolic dysfunction using cellular and animal models and clinical indices // *Sci Rep.* — 2015. — Vol. 5. — P. 17007. — DOI: 10.1038/srep17007. — Режим доступа: <http://www.nature.com/articles/srep17007>.

13. Yu X., Sun Y., Zhao Y., Zhang W., Yang Z., Gao Y., Cai H., Li Y., Wang Q., Bian B., Nie J. Prognostic value of plasma galectin-3 levels in patients with coronary heart disease and chronic heart failure / Yu Xiangdong, Sun Yuemin, Zhao Ying // *Int. Heart J.* — 2015. — Vol. 56, № 3. — P. 314-318. — DOI: 10.1536/ihj.14-304.

Получено 10.12.2016 ■

Догхар Самауль

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна

Прогностичне значення рівня галектину-3 у хворих з гіпертрофічною кардіоміопатією

Резюме. **Мета роботи:** вивчення прогностичної цінності рівня галектину-3 (Гал-3) у хворих з гіпертрофічною кардіоміопатією (ГКМП). **Матеріали та методи.** Вивчено клініко-анамнестичні та інструментальні дані у 90 пацієнтів з ГКМП, з яких 76 обстежені повторно через 12 ± 3 міс. лікування. Методи обстеження: електрокардіографія, ехокардіографія, добове моніторування електрокардіограми і визначення вмісту Гал-3 в сироватці крові імуноферментним методом. **Результати.** Повторне вивчення даних загальноклінічних та інструментальних досліджень, а також рівня Гал-3 в сироватці крові хворих з ГКМП через 12 ± 3 міс. після первинного огляду дозволило виділити дві групи хворих: зі стабільним і прогресуючим перебігом захворювання. Прогресуючий перебіг ГКМП частіше спостерігався при її обструктивному варіанті, наявності супутньої ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, постійної форми фібриляції передсердь і тяжких форм серцевої недостатності. З даних інструментальних досліджень найбільш інформативними були показники ехокардіоскопії,

які дозволили встановити, що при прогресуючому перебігу ГКМП відзначається розвиток систолічної та діастолічної дисфункції лівого шлуночка. Однак найбільш значущу кореляцію з прогресуючим перебігом ГКМП мало вихідне збільшення рівня Гал-3, що свідчить про прогностичне значення визначення даного показника у хворих з ГКМП. У підсумкову регресійну модель прогнозу перебігу ГКМП увійшли тяжка серцева недостатність, рівень Гал-3 і показники ехокардіоскопії, що характеризують систолічну і діастолічну функції лівого шлуночка. Ефективність запропонованої моделі прогнозу перебігу ГКМП становила 90,8 %, що свідчить про можливість її практичного застосування. **Висновки.** Початкове підвищення рівня Гал-3 у хворих з ГКМП асоційоване з прогресуючим перебігом захворювання, оцінка його рівня в комплексі з клініко-інструментальними показниками доцільна для прогнозування перебігу ГКМП.

Ключові слова: гіпертрофічна кардіоміопатія; галектин-3; прогресуючий перебіг; прогнозування

Daghar Samauli

Kharkiv State Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Prognostic significance of the level of galectin-3 in patients with hypertrophic cardiomyopathy

Abstract. The aim of the study was to investigate the prognostic value of the level of galectin 3 (Gal-3) in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). **Materials and methods.** The clinical-anamnestic and instrumental data were studied in 90 patients with HCM, of which 76 were examined again after 12 ± 3 months of treatment. Methods — electrocardiography (ECG), echocardiography, ECG monitoring, and evaluating the level of Gal-3 in the blood serum by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** Re-examination of clinical and instrumental research data and level of Gal-3 in the blood serum of patients with HCM 12 ± 3 months after initial examination made it possible to identify two groups of patients: with a stable and progressive course of the disease. The progressive course of HCM often observed in its obstructive form, the presence of concomitant coronary artery disease, hypertension, persistent atrial fibrillation and severe heart failure. From the data of instrumental investigation, the most informative were echocar-

diography indicators, which revealed that at the progressive course of HCM, the systolic and diastolic left ventricular dysfunction developed. However, the most significant correlation with the progressive course of HCM had initial increase of the Gal-3 level, indicating the prognostic value of this indicator in patients with HCM. The final regression model prognosis of HCM was included heart failure severity, level of Gal-3, and echocardiography indicators, characterizing the systolic and diastolic left ventricular function. The effectiveness of the proposed model for HCM prognosis was 90.8 %, which indicates the possibility of its practical application. **Conclusions.** The initial increase of Gal-3 in patients with HCM is associated with a progressive course of the disease; the assessment of its level in conjunction with clinical and instrumental parameters is suitable for predicting the course of HCM.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy; galectin-3; progressive course; prognosis