

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ГАЛЕКТИНА-3 У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ ШЕСТИМЕСЯЧНОМ НАБЛЮДЕНИИ

Проф. В. Й. ЦЕЛУЙКО, Н. В. МАТВИЙЧУК, доц. К. Ю. КИНОШЕНКО

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Изучены уровень галектина-3 у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и факторов, влияющих на ее динамику в процессе лечения. Установлена зависимость между динамикой уровня галектина-3 и клиническим течением ХСН — при уменьшении выраженности ХСН в течение 6 мес наблюдения отмечается снижение уровня показателя, в то время как повышение уровня галектина-3 ассоциировано с прогрессированием сердечной недостаточности. Отмечено, что снижение уровня галектина-3 более отчетливо наблюдалось при использовании целевых доз β -блокаторов (карведилола).

Ключевые слова: галектин-3, дилатационная кардиомиопатия, ишемическая кардиомиопатия, сердечная недостаточность.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — одна из наиболее актуальных проблем здравоохранения многих стран мира. По данным Фрамингемского исследования [1], основными причинами ХСН являются ИБС — 70,0%, артериальная гипертензия (АГ) — 17,1%, клапанные пороки сердца — 10,0%, кардиомиопатии — 2,9%. Следует отметить, что иногда определить причину ХСН не удается. Течение и прогрессирование заболевания существенно зависят от этиологического фактора. Поэтому в последнее время уделяется особое внимание поиску неинвазивных методов дифференциальной диагностики, которые могут применяться для идентификации патофизиологической стадии ХСН, оценки величины риска, прогноза заболевания и мониторинга эффективности лечения. В настоящее время определено большое количество биомаркеров, которые имеют тесную связь с развитием ХСН.

Ранняя диагностика ХСН имеет важное практическое значение. Поэтому проводится поиск биомаркеров, которые могут свидетельствовать о склонности к развитию ХСН и обеспечить раннюю диагностику заболевания (особенно при малосимптомном и бессимптомном течении), а также имеют прогностическое значение [2, 3]. Одним из таких биомаркеров является галектин-3, которому сегодня придают большое значение.

Галектин-3 участвует во многих биологических процессах, таких как рост и пролиферация клеток, апоптоз, эндогенное воспаление, фиброз миокарда и др. [4, 5]. Галектины принадлежат к семейству β -галактозид лектинов, которые играют важную роль в регуляции воспаления, иммунитета, онтогенеза [2, 6, 7]. Считается, что уровень галектина-3 может иметь прогностическое значение при сердечной недостаточности.

Цель данного исследования — изучение уровня галектина-3 у больных ХСН и факторов, влияющих на его динамику в процессе лечения.

Обследовано 36 больных с ХСН (29 мужчин и 7 женщин), средний возраст которых составил $52,41 \pm 1,6$ года. Продолжительность анамнеза заболевания — $4,05 \pm 0,6$ года.

С целью оценки факторов, которые ассоциированы с повышением уровня галектина-3, все больные были разделены на 2 группы: 1-ю составили пациенты, у которых в результате лечения отмечалось повышение уровня галектина-3 в сыворотке крови (9 (25%) мужчин, средний возраст которых составил $53,5 \pm 4,52$ года), во 2-ю группу вошли больные со снижением уровня галектина-3 (20 мужчин и 7 женщин (всего 75%), средний возраст которых — $52,03 \pm 1,58$ года). Продолжительность ХСН в 1-й и 2-й группах составляла соответственно $5,72 \pm 1,62$ и $3,49 \pm 0,58$ года ($p > 0,05$).

По этиологическим факторам больные распределены следующим образом: 25 пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и 11 — с ишемической болезнью сердца (ИБС), течение которой осложнилось развитием выраженной ХСН. Всем больным было проведено комплексное обследование: стандартная ЭКГ в 12 отведениях, тест 6-минутной ходьбы, ЭхоКГ, мониторинг ЭКГ по методу Холтера, определение галектина-3 в сыворотке крови. Ультразвуковое исследование сердца выполнено на аппарате «SONOLINE G40» (Siemens, Германия), определялись размеры камер сердца, конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический размеры (КДР) левого желудочка (ЛЖ), фракции выброса (ФВ), которые проводились методом дисков (модифицированный метод Симпсона), масса миокарда (ММ). Мониторинг ЭКГ осуществлялся на двух- и трехканальных аппаратах «INCART» (Венгрия), обработка

данных проводилась с унифицированным протоколом при помощи «CARDIOSPY». Уровень галектина-3 в сыворотке крови установлен иммуноферментным методом.

Период наблюдения за больными в среднем составил 6 мес.

Полученные данные обрабатывались методами вариационной статистики с помощью программы «STATISTICA® for Windows 6.0».

В начале исследования уровень галектина-3 у пациентов составлял от 16 нг/мл до 71,1 нг/мл (средний уровень — $33,74 \pm 2,11$ нг/мл). Проведен анализ динамики галектина-3 в зависимости от этиологического фактора. Больные как с ДКМП, так и с ишемической кардиомиопатией (ИКМП) были в 1-й и 2-й группах, однако процент пациентов с ишемической этиологией, у которых отмечалось увеличение содержания галектина-3, оказался выше.

Исходные уровни галектина-3 у больных с ДКМП и ИКМП достоверно не отличались. При наблюдении в течение 6 мес у больных с ДКМП отмечалось большее снижение этого биомаркера, чем у пациентов с ИКМП (рис. 1).

Динамическое наблюдение за больными в течение 6 мес показало, что в обеих группах больные по-разному отвечали на назначенную терапию: у части из них отмечалось улучшение клинико-инструментальных показателей, у других — ухудшение. Эта тенденция прослеживалась и в лабораторных показателях, в частности относительно уровня галектина-3 в сыворотке крови.

Не было выявлено достоверных различий по полу, возрасту больных и продолжительности ХСН в обследуемых группах.

Данные динамики жалоб после шестимесячного наблюдения между двумя группами больных представлены в табл. 1.

Во 2-й группе удельный вес больных, которые жаловались на слабость, в динамике снизился со

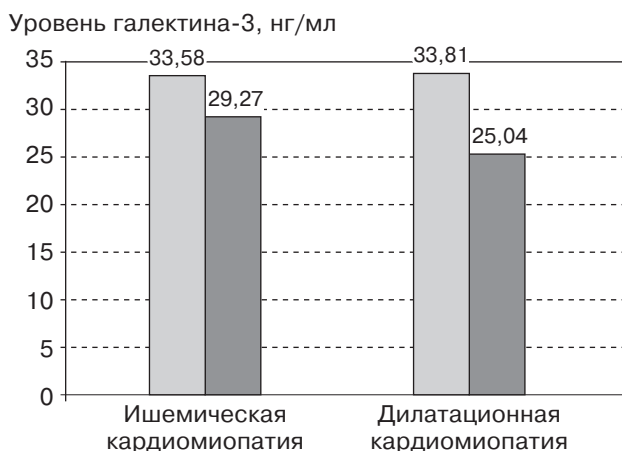


Рис. 1. Динамика уровня галектина-3 в зависимости от этиологического фактора: □ — до лечения; ■ — после лечения

100% в начале лечения до 66,6% ($p < 0,05$), в то время как в 1-й группе количество больных, ощущающих слабость, почти не изменилось ($p > 0,05$).

Удельный вес больных, которые жаловались на головокружение, в обеих группах в начале исследования был одинаковым — по 22,0%. Но в динамике наблюдения оказалось, что во 2-й группе этот показатель достоверно снизился до 14,8%, а в 1-й группе — повысился в 2 раза.

Такие жалобы, как сердцебиение и ощущение перебоев в работе сердца могут быть следствием возникновения различных нарушений ритма и проводимости. Поэтому интересной оказалась динамика этих показателей в разных группах наблюдения. Удельный вес больных, которые жаловались на сердцебиение и ощущение перебоев в сердце, во 2-й группе уменьшился в 2 раза ($p < 0,05$), тогда как в 1-й группе эти показатели изменились незначительно ($p > 0,05$).

Подобная зависимость прослеживалась и в отношении одышки. Во 2-й группе наблюдения удельный вес больных, которые жаловались на одышку, уменьшился в 2 раза, а в 1-й группе этот показатель оставался прежним.

При объективном обследовании больных достоверных изменений таких показателей, как артериальное давление и частота сердечных сокращений (ЧСС), ни в одной группе наблюдения не происходило.

Во 2-й группе, где отмечалось снижение галектина-3, достоверно повысилась толерантность к физической нагрузке по данным теста 6-минутной ходьбы; расстояние, которое проходили больные, до начала лечения составляло $204,44 \pm 13,93$ м, после лечения — $319,63 \pm 17,39$ м ($p < 0,05$). В то же время в 1-й группе с повышением галектина-3 толерантность к физической нагрузке достоверно снижалась — до начала лечения пройденное расстояние было $276,66 \pm 22,73$ м, после лечения — $204,44 \pm 41,60$ м ($p < 0,05$).

При анализе данных ЭхоКГ до и после лечения в каждой из групп была обнаружена различная динамика (табл. 2). В 1-й группе среди всех эхокардиографических показателей наметилась негативная динамика, но эти данные не являются достоверными. Так, отмечалась тенденция к увеличению размеров левого предсердия (ЛП), правого желудочка (ПЖ), КДР и конечно-диастолического объема (КДО), КСР и конечно-систолического объема (КСО). В то же время отмечалась тенденция к уменьшению ФВ. При изучении эхокардиографических показателей во 2-й группе наблюдалась достоверная положительная динамика. Отмечались уменьшение размеров ЛП, ММ, индекса массы миокарда (ИММ), КДР и КДО, а также уменьшились КСР и КСО ($p < 0,05$).

При анализе результатов холтеровского мониторинга ЭКГ установлено, что в обеих группах наблюдения достоверной динамики средней, минимальной и максимальной ЧСС за сутки не выявлено. Нами оценивалось среднее количество

Таблица 1

Динамика жалоб до и после 6-месячного наблюдения в группах больных с ХСН

Показатель	1-я группа, n = 9				2-я группа, n = 27			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Слабость	7	77,7	6	66,6	27	100	18*	66,6
Утомляемость	7	77,7	4	44,4	26	96,3	15*	55,5
Головокружение	2	22,2	4	44,4	6	22	4*	14,8
Сердцебиение	6	66,6	4	44,4	15	55,5	7*	26
Перебои в работе сердца	3	33,3	4	44,4	16	59	7*	26
Отеки	4	44,4	6	66,6	18	66,6	11	40
Одышка	7	77,7	8	88,8	27	100	13*	48

* $p < 0,05$, достоверность различий по сравнению с показателем до лечения. То же в табл. 2, 3.

Таблица 2

Сравнение эхокардиографических данных до и после 6-месячного наблюдения в группах больных с ХСН

Показатель	1-я группа, n = 9		2-я группа, n = 27	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЛП, см	5,31±0,22	5,43±0,19	5,12±0,09	4,78±0,099 *
КДР ЛЖ, см	6,86±0,27	7,01±0,25	6,53±0,2	6,18±0,18 *
КДО ЛЖ, см	248,64±2,08	259,95±21,29	229,37±16,83	198,71±13,51*
ПЖ, см	2,74±0,16	3,1±0,19	2,84±0,11	2,69±0,11
ФВ, %	29,77±1,41	24,88±1,72	26,37±1,4	33,96±1,61
КСР ЛЖ, см	5,86±0,31	5,97±0,2	5,49±0,21	5,05±0,21 *
КСО ЛЖ, мл	176,29±20,43	180,85±13,99	155,14±15,14	128,92±12,42 *
УО, мл	72,34±5,67	79,09±12,23	74,22±5,13	69,78±4,71
МОК, л/мин	6,97±0,72	6,45±1,07	6,23±0,43	5,64±0,36
СИ, л/мин/м ²	14,27±1,53	13,15±2,16	11,72±0,92	10,71±0,8
ПП, см	4,5±0,22	4,75±0,24	4,54±0,16	4,21±0,13
ММ ЛЖ, г	241,77±12,41	246,55±13,84	231,77±12,78	215,66±10,8 *
ИММ ЛЖ, г/м ²	119,37±6,52	121,5±7,61	123,64±6,52	114,93±5,39 *

Примечание. ЛП — левое предсердие; КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка; ПЖ — правый желудочек; КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка; КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка; ФВ — фракция выброса; УО — ударный объем; МОК — минутный объем кровообращения; СИ — сердечный индекс; ПП — правое предсердие; ММ ЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; * $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с показателем до лечения. Остальные обозначения — в тексте.

суправентрикулярных (СВЭ) и желудочковых экстрасистол (ЖЭ), а также эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии за сутки в различных группах наблюдения. В группе с повышением уровня галектина-3 отмечалось увеличение среднего количества СВЭ за сутки с $14 \pm 1,22$ до $630 \pm 55,39$, но эти изменения не достигли уровня достоверности. В группе со снижением уровня галектина-3 количество СВЭ оставалось неизменным ($p > 0,05$). При анализе среднего количества пробежек ЖЭ отмечается достоверная динамика

этого показателя в зависимости от динамики галектина-3. Так, при снижении галектина-3 наблюдается уменьшение в 2 раза среднего количества ЖЭ за сутки (с $1207,96 \pm 456,66$ до $656,22 \pm 315,48$), тогда как при повышении уровня галектина-3 отмечается увеличение среднего количества ЖЭ за сутки почти в 5 раз ($868,11 \pm 310,97$ — до лечения и $4091,33 \pm 3109,68$ — после лечения, $p < 0,05$) (табл. 3).

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) 2008 г. и Ассоциации

Динамика показателей холтеровского мониторирования ЭКГ в группах больных с ХСН

Показатель	1-я группа, n = 9		2-я группа, n = 27	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Минимальная ЧСС, уд./мин	56,33±1,78	58,77±4,15	52,37±1,85	51,55±2,13
Максимальная ЧСС, уд./мин	118,88±7,9	123,22±6,2	123,7±4,39	117,59±5,05
Наличие ФП по данным ХМ ЭКГ, n (%)	5 (55,5%)	5 (55,5%)	13 (48%)	13 (48%)
Среднее количество СВЭ за сут	14±1,22	630±55,39	222,85±141,09	223,14±201,91
Среднее количество ЖЭ за сут	868,11±310,97	4091,33±3109,68 *	1207,96±456,66	656,22±315,48 *
Эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии за сут	0,66±0,47	1,88±1,25	2,66±1	0,81±0,47

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений; ФП — фибрилляция предсердий; ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы; СВЭ — суправентрикулярные экстрасистолы; ЖЭ — желудочковые экстрасистолы; * $p < 0,05$ достоверность различий по сравнению с показателем до лечения.

Уровень галектина-3, нг/мл

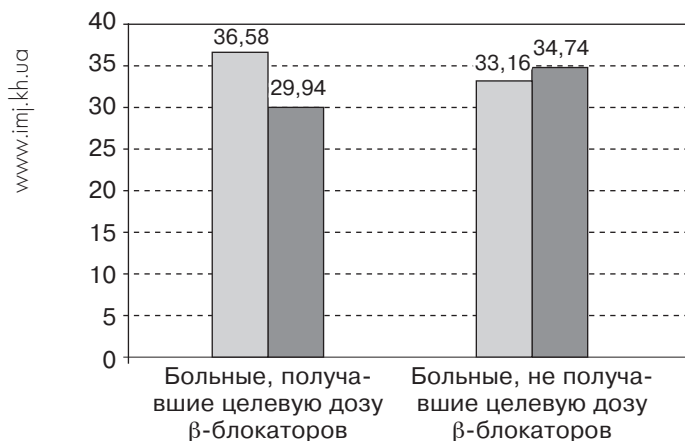


Рис. 2. Динамика уровня галектина-3 в зависимости от дозы β-блокаторов: □ — до лечения; ■ — после лечения

кардиологов Украины (пересмотр 2011 г.) по диагностике и лечению ХСН все больные получали такие лечебные препараты: ингибиторы АПФ, сартаны, β-блокаторы, антагонисты минералокортикоидов. Мы проанализировали динамику галектина-3 в зависимости от терапии,

Список литературы

1. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry / G. C. Fonarow, W. G. Stough, W. T. Abraham [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol.— 2007.— Vol. 50 (8).— P. 768–777.
2. Braunwald E. Biomarkers in heart failure / E. Braunwald // N. Engl. J. Med.— 2008.— Vol. 20.— P. 2148–2159.
3. Iwanaga Y. Heart failure, chronic kidney disease, and biomarkers — an integrated viewpoint / Y. Iwanaga, S. Miyazaki // Circ. J.— 2010.— Vol. 74 (7).— P. 1274–1282.

4. *De Filippi Ch. R.* Galectin-3 in heart failure-linking fibrosis, remodeling, and progression / Ch. R. de Filippi, G. M. Felker // *US Cardiology*.— 2010.— Vol. 7 (1).— P. 67–70.
5. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis / N. C. Henderson, A. C. Mackinnon, S. L. Garnworth [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci.*— 2006.— Vol. 103.— P. 5060–5065.
6. *Almkvist J.* Galectins as inflammatory mediators / J. Almkvist, A. Karlsson // *Glycocon. J.*— 2004.— Vol. 19.— P. 575–581.
7. *De Boer R. A.* Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction / R. A. de Boer, D. J. Lok, T. Jaarsma [et al.] // *Ann. Med.*— 2011.— Vol. 43 (1).— P. 60–68.

ДИНАМІКА ЗМІНИ РІВНЯ ГАЛЕКТИНУ-3 У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ПРИ ШЕСТИМІСЯЧНОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ

В. Й. ЦЕЛУЙКО, Н. В. МАТВІЙЧУК, К. Ю. КІНОШЕНКО

Вивчено рівень галектину-3 у хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) і факторів, що впливають на її динаміку в процесі лікування. Встановлено залежність між динамікою рівня галектину-3 та клінічним перебігом ХСН — у разі зменшення вираженості ХСН протягом 6 міс спостереження відзначено зниження рівня показника, тоді як підвищення рівня галектину-3 асоційоване з прогресуванням серцевої недостатності. Відзначено, що зниження рівня галектину-3 більш чітко спостерігалось у разі використання цільових доз β-блокаторів (карведілолу).

Ключові слова: галектин-3, дилатаційна кардіоміопатія, ішемічна кардіоміопатія, серцева недостатність.

DYNAMICS OF CHANGES OF GALECTIN-3 LEVEL IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AT SIX-MONTH OBSERVATION

V. Y. TSELUYKO, N. V. MATVIYCHUK, K. Yu. KINOSHENKO

The level of galectin-3 in patients with chronic heart failure (CHF) and the factors influencing its dynamics in the process of treatment were investigated. A relationship between the dynamics of the level of galectin-3 and clinical course of CHF was established. The parameter reduced with decrease in the severity of CHF within 6 months of observation target, while elevation of the level of galectin-3 was associated with the progression of heart failure. It was noted that the reduction in galectin-3 level was more clearly observed when target doses of β-blockers (Carvedilol) were administered.

Key words: galectin-3, dilatation cardiomyopathy, ischemic cardiomyopathy, heart failure.

Поступила 11.02.2013