

# Галектин-3 при пороках митрального клапана



**В. И. Целуйко, А. В. Жадан, Э. Зедгинидзе**

Харьковская медицинская академия последипломного образования

**Цель работы** — изучить уровень галектина-3 в плазме крови у пациентов с пороками митрального клапана (МК) в зависимости от этиологии поражения клапана, пола, возраста, выраженности сердечной недостаточности (СН), наличия фибрилляции предсердий.

**Материалы и методы.** В исследование включено 95 пациентов в возрасте в среднем ( $57,4 \pm 9,6$ ) года с пороками МК: 40 (42,1 %) больных с изолированным стенозом МК, 48 (50,5 %) — с митральной недостаточностью (МН), 7 (7,4 %) — с комбинированным пороком. Всем пациентам выполняли стандартное диагностическое обследование: сбор анамнеза, осмотр, ЭКГ в 12 отведениях, трансторакальную ЭхоКГ для оценки систолической функции и структурной патологии сердца, лабораторные анализы (уровень С-реактивного белка (С-РБ), серомукоида, креатинина, галектина-3), тест с 6-минутной ходьбой. Содержание галектина-3 в плазме крови определяли иммуноферментным методом с помощью наборов производства eBioscience (США).

**Результаты и обсуждение.** У пациентов со стенозом МК уровень галектина-3 составил ( $19,4 \pm 3,7$ ) нг/мл, с МН — ( $25,7 \pm 4,8$ ) нг/мл ( $p < 0,05$ ). При инфекционном эндокардите отмечали более высокий уровень галектина-3, чем при хронической ревматической болезни сердца и дегенеративных поражениях МК ( $(29,7 \pm 5,6)$ ; ( $22,7 \pm 3,4$ ) и ( $16,8 \pm 6,3$ ) нг/мл соответственно;  $p < 0,05$ ). У больных с пороками МК и СН III–IV функционального класса (ФК) уровень галектина-3 достоверно превышает таковой у пациентов с СН I–II ФК ( $(24,4 \pm 3,6)$  и ( $16,4 \pm 6,3$ ) нг/мл соответственно;  $p < 0,05$ ). Коэффициент корреляции между уровнями галектина-3, С-РБ, серомукоида и NT-проBNP составил соответственно 0,79; 0,80 и 0,74 (все  $p < 0,001$ ).

**Выводы.** Пороки МК у больных с инфекционным эндокардитом по сравнению с таковыми при хронической ревматической болезни сердца и поражениях дегенеративной этиологии ассоциируются с более высоким уровнем в плазме крови галектина-3. Установлена положительная корреляционная связь между уровнем галектина-3 плазмы крови и уровнями С-РБ, серомукоида и NT-проBNP. Уровень галектина-3 в плазме крови у больных с пороками МК и СН III–IV ФК достоверно превышает таковой у пациентов с СН I–II ФК.

**Ключевые слова:** галектин-3, митральная недостаточность, митральный стеноз, сердечная недостаточность.

В течение последних лет активно изучается связь недавно открытого биомаркера галектина-3 (Гал-3), участвующего во многих биологических процессах, таких как рост и пролиферация клеток, апоптоз, эндогенное воспаление, фиброз миокарда, с выраженностью проявлений сердечной недостаточности (СН) и возможность его использования как прогностического критерия [1, 4]. По мнению R. R. Kimmenade и соавторов, Гал-3 — более мощный предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с СН, чем уровень N-терминального фраг-

мента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-проBNP) в плазме крови [7].

По данным клинических исследований, экспрессия Гал-3 возрастает у пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка независимо от этиологии СН [2], что послужило поводом рассматривать его содержание в плазме крови как дополнительный диагностический и прогностический маркер [10]. У пациентов с хронической СН уровень Гал-3, превышающий 17,8 нг/мл, ассоциируется с высоким риском неблагоприятных исходов, включая смертность или частоту госпитализаций, по сравнению с пациентами, у которых уровень показателя ниже 17,8 нг/мл [5, 8]. В то же время необходимо отметить, что у пациентов с поражением клапанов сердца этот показатель практически не изучали.

Поскольку ремоделирование сердца при пороках митрального клапана (МК) является основной

Статья надійшла до редакції 2 липня 2015 р.

Целуйко Віра Йосипівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри 61176, м. Харків, вул. Корчаківців, 58  
E-mail: tseluyko@inbox.ru

© В. Й. Целуйко, А. В. Жадан, Е. Зедгінідзе, 2015

составляющей прогрессирования СН, представляется важным изучение новых активных факторов при данной патологии и оценка их вклада в эволюцию заболевания.

**Цель работы** — изучить уровень галектина-3 в плазме крови у пациентов с пороками митрального клапана в зависимости от этиологии поражения клапана, пола, возраста, выраженности сердечной недостаточности, наличия фибрилляции предсердий.

## Материалы и методы

В исследование включено 95 пациентов с пороками МК. Изолированный стеноз митрального клапана (СМК) выявлен у 40 (42,1%) больных, митральная недостаточность (МН) — у 48 (50,5%), у 7 (7,4%) пациентов наблюдали комбинированный порок. Средний возраст 50 (53%) мужчин и 45 (47%) женщин составил  $(57,4 \pm 9,6)$  года.

Критериями исключения из исследования были острый коронарный синдром и онкологические заболевания. Артериальной гипертензией (АГ) страдали 36 (38%) больных, сахарным диабетом — 14 (15%). СН I и II функционального класса (ФК) по NYHA выявлена у 23 (24,2%), III ФК — у 61 (64,2%), IV ФК — у 11 (11,6%), легочная гипертензия (ЛГ) — у 16 (17%) пациентов. Фибрилля-

цию предсердий (ФП) отмечали у 65 (68%) пациентов, в том числе постоянную форму ФП — у 39 (41%), пароксизмальную или персистирующую — у 26 (27%) из них.

Наиболее частой причиной поражения МК была хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС) ( $n = 53$ ; 56%). У 15 (16%) больных причиной порока был инфекционный эндокардит (ИЭ), у 11 (12%) отмечали дегенеративные изменения клапанного аппарата.

Во время исследования всем пациентам выполняли стандартное диагностическое обследование, включающее сбор анамнеза, осмотр, ЭКГ в 12 отведениях, трансторакальную ЭхоКГ для оценки систолической функции и структурной патологии сердца, лабораторные анализы (уровень С-реактивного белка (С-РБ), серомукоида, креатинина, Гал-3), тест с 6-минутной ходьбой с целью уточнения ФК СН. Содержание Гал-3 в плазме крови определяли иммуноферментным методом с помощью наборов производства eBioscience, США.

Все пациенты перед включением и на протяжении всего периода исследования получали медикаментозную терапию в соответствии с современными рекомендациями.

Обработку результатов выполняли с использованием пакета статистического анализа Statistica 8.0. При нормальном распределении количественные признаки представлены в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ), для сравнения средних двух выборок использовали критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Парный корреляционный анализ проводили по методике Спирмена.

## Результаты и обсуждение

Уровень Гал-3 у больных с поражениями МК колебался от 3 до 89 нг/мл и в среднем составил  $(22,3 \pm 3,1)$  нг/мл у всех пациентов, включенных в исследование:  $(21,4 \pm 3,5)$  нг/мл у женщин и  $(23,6 \pm 3,3)$  нг/мл у мужчин. Статистически значимых различий показателей в зависимости от возраста не выявлено (табл. 1).

В то же время у пациентов со СМК уровень Гал-3 был статистически значимо ниже, чем с МН: соответственно  $(19,4 \pm 3,7)$  и  $(25,7 \pm 4,8)$  нг/мл ( $p < 0,05$ ).

Результаты теста с 6-минутной ходьбой были следующими:  $(213 \pm 75)$  м в целом по группе,  $(220 \pm 82)$  м — у пациентов со СМК и  $(208 \pm 85)$  м — у пациентов с МН.

При изучении уровня Гал-3 в зависимости от выраженности СН у пациентов с СН I–II ФК выявлен более низкий уровень этого показателя по сравнению с пациентами с СН III–IV ФК ( $(16,4 \pm 6,3)$  и  $(24,4 \pm 3,6)$  нг/мл соответственно) и лучшие результаты теста с 6-минутной ходьбой ( $(182 \pm 76)$  и  $(330 \pm 93)$  м соответственно).

Т а б л и ц а 1

### Уровень галектина-3 у пациентов с поражением МК

Показатель	СМК	МН	Все больные
Женщины	$19,3 \pm 4,0$	$24,6 \pm 4,5$	$21,4 \pm 3,5$
Мужчины	$19,5 \pm 3,6$	$26,9 \pm 3,9$	$23,6 \pm 3,3$
Возраст < 60 лет	$18,9 \pm 3,6$	$24,4 \pm 4,6$	$21,2 \pm 3,2$
Возраст $\geq 61$ года	$20,6 \pm 4,4$	$27,5 \pm 5,0$	$23,8 \pm 3,9$
ЛГ	$22,1 \pm 5,7$	$19,3 \pm 5,2$	$20,7 \pm 5,3$
Пациенты без ФП	$18,3 \pm 5,8$	$25,8 \pm 6,0$	$21,6 \pm 5,7$
Персистирующая и пароксизмальная форма ФП	$21,3 \pm 5,2$	$25,0 \pm 5,4$	$22,9 \pm 4,9$
Постоянная форма ФП	$20,4 \pm 5,6$	$26,1 \pm 5,8$	$23,6 \pm 4,9$
СН I–II ФК	$15,1 \pm 6,4$	$18,2 \pm 6,7$	$16,4 \pm 6,3$
СН III–IV ФК	$21,4 \pm 4,5$	$25,4 \pm 4,9$	$24,4 \pm 3,6^1$
СН IV ФК	$25,4 \pm 6,9$	$32,6 \pm 7,0$	$28,3 \pm 5,6$
ХРБС	$19,4 \pm 3,7$	$26,0 \pm 4,8$	$22,7 \pm 3,4$
ИЭ	–	$29,7 \pm 5,6$	$29,7 \pm 5,6$
Дегенеративные поражения МК	–	$16,8 \pm 6,3^2$	$16,8 \pm 6,3^2$
Все больные	$19,4 \pm 3,7$	$25,7 \pm 4,8^3$	$22,3 \pm 3,1$

Статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) относительно пациентов: <sup>1</sup>с СН I–II ФК; <sup>2</sup>с ИЭ; <sup>3</sup>с СМК.

В проводимых ранее исследованиях, включавших пациентов без митральных пороков, отмечена связь между наличием ФП и уровнем Гал-3. В нашем исследовании не выявлено различий исследуемого показателя в зависимости от сохранности синусового ритма (см. табл. 1).

Нами установлена зависимость уровня Гал-3 от этиологии поражения МК (см. табл. 1). Наиболее высокий его уровень ( $(29,7 \pm 5,6)$  нг/мл) отмечался у больных с ИЭ, что, возможно, связано с наличием воспалительного процесса.

Мы провели анализ корреляционной связи уровня Гал-3 с рядом биохимических показателей (табл. 2). Отмечалась достоверная корреляция между уровнем исследуемого показателя и С-РБ, серомукоида и NT-proBNP. Коэффициент корреляции  $r$  между уровнями Гал-3 и NT-proBNP составил 0,78, между содержанием Гал-3 и креатинина — 0,64, при сравнении концентрации Гал-3 с уровнем С-РБ и Гал-3 с уровнем серомукоида этот показатель был равен 0,80 и 0,79 соответственно. Эти данные подтверждают гипотезу J. Dumic, который рассматривает Гал-3 как универсальный фенотипический маркер провоспалительной активации и пролиферации — процессов, лежащих в основе кардиального и васкулярного ремоделирования [6].

Достоверной связи уровня Гал-3 с ФВ, конечно-диастолическим (КДР) и конечно-систолическим (КСР) размером левого желудочка не выявлено. Полученные результаты соответствуют данным литературы о том, что, хотя экспрессия и выделение Гал-3 связаны с фактором систолического стресса, но в большей степени он индуцирует диастолическую дисфункцию [3, 9, 10].

Т а б л и ц а 2

**Корреляционная связь уровня Гал-3 с биохимическими показателями, ФВ, КДР и КСР левого желудочка**

Показатель	$r$	$p$
С-РБ	0,79	< 0,001
Серомукоид	0,80	< 0,001
NT-proBNP	0,74	< 0,001
Клиренс креатинина	0,64	< 0,001
ФВ	-0,28	0,20
КДР	-0,31	0,20
КСР	-0,27	0,19

### Выводы

Пороки митрального клапана у больных с инфекционным эндокардитом по сравнению с пациентами с хронической ревматической болезнью сердца и поражениями дегенеративной этиологии ассоциируются с более высоким уровнем галектина-3 в плазме крови.

Установлена положительная корреляционная связь между уровнем галектина-3 в плазме крови и уровнями С-реактивного белка, серомукоида и N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Уровень галектина-3 в плазме крови у больных с пороками митрального клапана и сердечной недостаточностью III–IV функционального класса достоверно превышает таковой у пациентов с сердечной недостаточностью I–II функционального класса.

### Литература

1. Агеев Ф. Г., Азизова А. Г. Галектин-3 — новый биохимический маркер сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. — 2011. — Т. 12, № 2. — С. 108–114.
2. Boer R. A., Lok D. J., Jaarsma T. et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction // *Ann. Med.* — 2011. — Vol. 43. — P. 60–68.
3. Bruggink-Andre de la Porte P. W. F., Lok D. J. A., van Veld-Huisen D. J. et al. Added value of a physician-and-nurse-directed heart failure clinic: results from the Deventer-Alkmaar heart failure study // *Heart.* — 2007. — Vol. 93. — P. 819–825.
4. Calvier L., Miana M., Reboul P. et al. Galectin-3. Mediates Aldosterone-Induced Vascular Fibrosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2013. — Vol. 33. — P. 67–75.
5. De Boer R. A., Voors A. A., Muntendam P. et al. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression // *Eur. J. Heart Fail.* — 2009. — Vol. 11. — P. 811–817.
6. Dumic J., Dabelic S., Fogel M. Galectin-3: an open-ended story // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2006. — Vol. 1760. — P. 616–635.
7. Kimmenade R. R., Januzzi J. L. Jr., Ellinor P. T. et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48. — P. 1217–1224.
8. Lin Y. H., Lin L. Y., Wu Y. W. et al. The relationship between serum galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients // *Clin. Chim. Acta.* — 2009. — Vol. 409. — P. 96–99.
9. O'Connor C. M., Whellan D. J. et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure HF-ACTION Randomized Controlled Trial // *JAMA.* — 2009. — 301 (14). — P. 1439–1450.
10. Shah R. V., Chen-Tournoux A. A., Picard M. H. et al. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* — 2010. — N 8. — P. 826–832.

## Галектин-3 при вадах мітрального клапана

В. Й. Целуйко, А. В. Жадан, Е. Зедгінідзе

Харківська медична академія післядипломної освіти

**Мета роботи** — вивчити рівень галектину-3 у плазмі крові в пацієнтів з вадами мітрального клапана (МК) залежно від етіології ураження клапана, статі, віку, функціонального класу (ФК) серцевої недостатності (СН), наявності фібриляції передсердь.

**Матеріали і методи.** У дослідження залучено 95 пацієнтів віком у середньому ( $57,4 \pm 9,6$ ) року з вадами МК: 40 (42,1%) хворих з ізольованим стенозом МК, 48 (50,5%) — із мітральною недостатністю (МН), 7 (7,4%) — із комбінованою вадою. Усім пацієнтам виконували стандартне діагностичне обстеження: збір анамнезу, огляд, ЕКГ у 12 відведеннях, трансторакальну ЕхоКГ для оцінки систолическої функції та структурної патології серця, лабораторні аналізи (рівень С-реактивного білка (С-РБ), серомукоїду, креатиніну, галектину-3), тест із 6-хвилинною ходьбою. Вміст галектину-3 у плазмі крові визначали імуноферментним методом за допомогою наборів виробництва eBioscience (США).

**Результати та обговорення.** У пацієнтів зі стенозом МК рівень галектину-3 становив ( $19,4 \pm 3,7$ ) нг/мл, з МН — ( $25,7 \pm 4,8$ ) нг/мл ( $p < 0,05$ ). При інфекційному ендокардиті рівень галектину-3 був вірогідно вищим, ніж при хронічній ревматичній хворобі серця та дегенеративних ураженнях МК ( $(29,7 \pm 5,6)$ ; ( $22,7 \pm 3,4$ ) і ( $16,8 \pm 6,3$ ) нг/мл відповідно;  $p < 0,05$ ). У хворих із вадами МК і СН III–IV ФК рівень галектину-3 вірогідно перевищує його у хворих із СН I–II ФК ( $(24,4 \pm 3,6)$  і ( $16,4 \pm 6,3$ ) нг/мл відповідно;  $p < 0,05$ ). Коефіцієнт кореляції між рівнем галектину-3, С-РБ, серомукоїду і NT-proBNP становив відповідно 0,79; 0,80 і 0,74 (усі  $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Вади МК у хворих з інфекційним ендокардитом порівняно з пацієнтами із хронічною ревматичною хворобою серця та ураженнями дегенеративної етіології асоціюються з вищим рівнем галектину-3 у плазмі крові. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем галектину-3 у плазмі крові та рівнем С-РП, серомукоїду та NT-proBNP. Рівень галектину-3 у плазмі крові у хворих з вадами МК і СН III–IV ФК вірогідно перевищує цей показник у хворих із СН I–II ФК.

**Ключові слова:** галектин-3, мітральна недостатність, мітральний стеноз, серцева недостатність.

## Galectin-3 and mitral valve lesion

V. Y. Tseluyko, A. V. Zhadan, E. Zedhynidze

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

**The aim** — to study the level of galectin-3 in patients with mitral valve lesions (MVL) depending on etiology of the valve failure, gender, age, heart failure functional class, atrial tachycardia history.

**Materials and methods.** In total, 95 patients with mitral valve lesion were evaluated (mean age  $57.4 \pm 9.6$ ). Isolated mitral valve stenosis was detected in 40 (42.1%) patients, 48 (50.5%) patients presented with mitral insufficiency, 7 patients had combined valve lesions. During the study, all patients underwent standard diagnostic examination, including medical history, physical examination, 12-channel ECG, transthoracic echocardiography to evaluate the systolic function and structural heart disease, laboratory tests (C-reactive protein, seromucoid, creatinine, galectin-3 level) and a 6-minute walk test. Galectin-3 in the blood plasma was detected by ELISA (enzyme immunodetection) using a recruitment firm eBioscience, USA.

**Results and discussion.** Comparative evaluation of galectin-3 level, depending on the type of defect has shown that patients with mitral stenosis demonstrated significantly lower galectin-3 level than with the mitral insufficiency: accordingly  $19.4 \pm 3.7$  ng/ml and  $25.7 \pm 4.8$  ng/ml ( $p < 0.05$ ). In infectious endocarditis galectin-3 level was significantly higher comparing with chronic heart rheumatism and degenerative MV lesions ( $(29.7 \pm 5.6)$ ; ( $22.7 \pm 3.4$ ) and ( $16.8 \pm 6.3$ ) ng/ml accordingly;  $p < 0.05$ ). Patients with MV lesions and heart failure of III–IV functional class showed higher galectin-3 level than in patients with heart failure of I–II functional class ( $(24.4 \pm 3.6)$  and ( $16.4 \pm 6.3$ ) ng/ml accordingly;  $p < 0.05$ ). There was a significant correlation between galectin-3 level and C-reactive protein, seromucoid and NT-proBNP (0.79; 0.80 and 0.74 accordingly (all  $p < 0.001$ )).

**Conclusions.** The level of the galectin-3 depends on the etiological factor of mitral valve lesion and is the highest in infectious endocarditis comparing with patients with chronic heart rheumatism and degenerative etiology. Association of galectin-3 levels with markers of systemic inflammation was proved. A positive correlation of the galectin-3 with the CRP, NT-proB and seromucoid was established. Patients with MV lesions and heart failure of III–IV functional class showed higher galectin-3 level than in patients with heart failure of I–II functional class.

**Key words:** galectin-3, mitral failure, mitral stenosis, heart failure.