

Галектин-3 у больных с фибрилляцией предсердий

В.И. Целуйко, З.С. Вашакидзе, Т.В. Мотылевская, Н.А. Ополонская

Харьковская медицинская академия последипломного образования

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, маркер воспаления фиброза, галектин-3, суточное мониторирование ЭКГ

Развитие фибрилляции предсердий (ФП) ассоциировано со структурным и электрофизиологическим ремоделированием сердца, прежде всего предсердий. Установлено, что при ФП не только увеличиваются предсердия, но и наблюдаются значительные изменения миокарда с активацией пролиферативных изменений, развитием фиброза и замедлением проведения импульса. Причем фиброз в предсердиях при ФП встречается независимо от наличия сердечной недостаточности (СН). Гипотетически, развитие фиброза имеет несколько причин: 1) следствие перенесенного воспалительного процесса («предсердный миокардит» как причина ФП); 2) гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с негативными эффектами избыточного образования ангиотензина и альдостерона; 3) повышение других биологически активных агентов, способных индуцировать фиброз, например галектина-3.

Галектин-3 – один из представителей семейства S-лектинов или галектинов (небольшие растворимые белки с Ca^{2+} -независимым сродством к лактозамину и β -галактозиду), участвующий в многочисленных физиологических и патологических процессах [1, 2]. Экспрессия галектина-3 минимальна или практически отсутствует у здоровых лиц и максимальна на пике фиброза или воспаления. К ключевым биологическим эффектам галектина-3 относится способность индуцировать развитие фиброза в сердечной мышце. Среди других эффектов галектина-3 следует отметить влияние на межклеточное взаимодействие, рост клеток, неопластическую трансформацию, метастазирование, регуляцию клеточного цикла и апоптоз [6, 8, 12].

В настоящее время получены убедительные доказательства участия галектина-3 в развитии и прогрессировании СН. Установлено, что повышение данного показателя ассоциировано с тяжелым течением и прогрессированием СН, с процессами воспаления и фиброзированием [5, 7,

9, 10]. Галектин-3 способствует миграции макрофагов, пролиферации фибробластов и синтезу коллагена в кардиомиоцитах [11, 14]. Повышение экспрессии галектина-3 вызывает ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), что сопровождается кардиальной дисфункцией и снижением сократительной функции сердца [6, 13].

В то же время, работ, посвященных исследованию галектина-3 при ФП, в доступной литературе нами не найдено.

Цель исследования – изучить уровень галектина-3 у больных с неклапанной пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий.

Материал и методы

Обследованы 100 больных с ФП – 67 (67 %) мужчин и 33 (33 %) женщины. У 32 % пациентов диагностировали пароксизмальную форму ФП, у 68 % – персистирующую. Группа больных была достаточно гетерогенна, как по длительности, так и по анамнезу ФП (более 5 лет – 43 %, от 1 до 5 лет – 37 % и до 1 года – 20 %), так и по заболеваниям, на фоне которых развилась ФП. Чаще всего (у 63 %) отмечали артериальную гипертензию (АГ), у 33 % – ишемическую болезнь сердца (ИБС), у 15 % – перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе.

Среди факторов риска наиболее часто встречалось ожирение – у 34 %, курение, в том числе и в анамнезе, – у 21 %, сахарный диабет – у 14 %. Примечательно, что 43 % больных имели родственников, страдающих ФП.

Клинические проявления СН выявлены у 35 % пациентов, при этом у половины – со сниженной сократительной способностью ЛЖ.

Критериями исключения из исследования были: клапанные пороки сердца, острый коронарный синдром, нарушение функции щитовидной железы, онкологические заболевания, СН IV функционального класса (ФК) по NYHA.

Пациенты на протяжении всего периода исследования получали базисную терапию: антигипертензивные и антиаритмические препараты, антиагреганты или антикоагулянты (по показаниям), статины.

В начале исследования всем больным проводили клиническое обследование, которое включало сбор анамнеза, стандартный объективный осмотр, а также определение уровня галектина-3 в сыворотке крови иммуноферментным методом, эхокардиоскопическое обследование и 24-часовой мониторинг ЭКГ по стандартной методике. Уровень галектина-3 определяли с использованием набора eVioscience (США).

Все пациенты были повторно обследованы через 6 мес. Оценивали наличие пароксизмов ФП, их частоту и продолжительность, стабильность уровней артериального давления, развитие осложнений и субъективную оценку своего состояния больным («состояние улучшилось», «ухудшилось», «без изменений»). Все результаты исследований фиксировали в специально разработанных блок-картах.

Проведена сравнительная оценка динамики клинико-инструментальных показателей и уровня галектина-3 в течение 6 мес наблюдения. В зависимости от течения заболевания пациенты были условно разделены на две группы: с благоприятным и неблагоприятным прогнозом.

Группа с благоприятным прогнозом включала 42 (42 %) больных, которые отмечали достоверное уменьшение частоты и продолжительности приступов. Более того, у 37 (88 %) из них в течение всего периода наблюдения сохранялся синусовый ритм. Группа с неблагоприятным прогнозом состояла из 58 (58 %) пациентов, у которых за период наблюдения положительной динамики, несмотря на проводимую терапию, не наблюдали – частота и продолжительность приступов оставались прежними, или ФП приняла перманентный характер (12 (20 %) больных).

При статистической обработке полученных данных применяли t-критерий Стьюдента, линейный корреляционный анализ по Пирсону и ранговую корреляцию Спирмена. Различия считали статистически значимым при величине $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В исследовании отмечена вариабельность уровня галектина-3 от 4,2 до 87,2 нг/мл (в сред-

нем $(29,0 \pm 2,51)$ нг/мл). Установлены достоверные различия показателя в зависимости от формы ФП – пароксизмальной или персистирующей (соответственно $(22,29 \pm 2,95)$ и $(32,89 \pm 3,60)$ нг/мл, $P < 0,035$). В то же время, прослежена связь между уровнем галектина-3 и длительностью анамнеза по ФП. Наблюдали статистически достоверные различия показателя между группой больных с анамнезом ФП менее 1 года и от 1 до 5 лет (соответственно $(16,57 \pm 3,84)$ и $(30,95 \pm 4,32)$ нг/мл, $P < 0,02$). Ту же тенденцию отмечали и при сравнительном анализе групп с продолжительностью анамнеза ФП менее 1 года и более 5 лет (соответственно $(16,57 \pm 3,84)$ и $(32,04 \pm 3,78)$ нг/мл, $P < 0,014$).

Сравнительная оценка содержания галектина-3 в зависимости от этиологического фактора, на фоне которого развилась ФП, показала, что у пациентов с АГ уровень галектина-3 был на 25,17 % выше, чем у лиц с нормальным уровнем артериального давления ($P < 0,0001$). При этом значение показателя зависело от стадии и степени заболевания. У обследованных с АГ 1-й степени средний уровень галектина-3 составил $(18,64 \pm 3,22)$ нг/мл, 2-й степени – $(35,79 \pm 5,00)$ нг/мл, 3-й степени – $(50,56 \pm 5,48)$ нг/мл, достоверность различий показателя у больных с АГ 1-й и 2-й степени – $P < 0,005$, 1-й и 3-й степени – $P < 0,00001$. Подобная закономерность прослеживалась и в зависимости от наличия и выраженности СН. Так, у лиц без клинического проявления СН уровень галектина-3 составил $(22,26 \pm 2,58)$ нг/мл, а с признаками СН – $(42,90 \pm 4,18)$ нг/мл ($P < 0,00003$), при I ФК – $(29,04 \pm 7,39)$ нг/мл, при II ФК – $(37,49 \pm 4,49)$ нг/мл, при III ФК – $(56,51 \pm 5,46)$ нг/мл. Отмечена зависимость уровня галектина-3 от варианта СН. У больных с сохраненной фракцией выброса ЛЖ величина показателя в среднем составила $(25,46 \pm 2,48)$ нг/мл, в то время как при сниженной систолической функции сердца – $(44,05 \pm 7,14)$ нг/мл, различия статистически значимы ($P < 0,0036$).

Согласно данным литературы, в общей популяции уровень галектина-3 составляет 0,5–66,6 нг/мл. У пациентов с хронической СН уровень галектина-3 выше 17,8 нг/мл прямо коррелирует с высоким риском неблагоприятных исходов, включая смерть и увеличение частоты госпитализаций, по сравнению с больными с уровнем галектина-3 ниже 17,8 нг/мл. Уровень галектина-3 между 17,8 и 25,9 нг/мл следует

Таблиця 1

Связь клинико-анамнестических данных с уровнем галектина-3 у больных с ФП

Показатель	Частота выявления показателя в группах		P
	1-й (n=60)	2-й (n=40)	
Пароксизмальная ФП	24 (40,0 %)	8 (20,0 %)	P=0,016
Персистирующая ФП	36 (60,0 %)	32 (80,0 %)	
Мужчины	46 (76,66 %)	21 (52,5 %)	P=0,011
ИБС	18 (30,0 %)	15 (37,5 %)	P=0,44
СН	14 (21,6 %)	21 (52,5 %)	P=0,0012
I ФК	6 (10,0 %)	5 (12,5 %)	P=0,699
II ФК	1 (1,6 %)	4 (10,0 %)	P=0,062
III ФК	7 (11,6 %)	12 (30,0 %)	P=0,021
С сохраненной систолической функцией ЛЖ	7 (11,6 %)	11 (27,5 %)	P=0,022
С систолической дисфункцией ЛЖ	7 (11,6 %)	10 (25,0 %)	P=0,084
АГ	29 (48,3 %)	34 (85,0 %)	P=0,001
Благоприятный прогноз	31 (51,66 %)	11 (27,5 %)	P=0,016
Неблагоприятный прогноз	29 (48,33 %)	29 (72,5 %)	P<0,001
Сахарный диабет	6 (10 %)	8 (20 %)	P=0,161

интерпретировать с осторожностью, поскольку эти значения лежат в пределах нормы [9]. В ранее проведенных исследованиях по изучению роли галектина-3 в развитии СН было представлено следующее деление на группы в зависимости от значения этого показателя: 5,0–15,2 нг/мл; 15,2–20,0 нг/мл; 20,0–25,9 нг/мл; 25,9–66,6 нг/мл [5].

В зависимости от среднего уровня галектина-3 в нашем исследовании (29,0 нг/мл) мы условно разделили пациентов на две группы: 1-я – с низким (< 29,0 нг/мл) и 2-я – с повышенным (\geq 29,0 нг/мл) его содержанием. Возраст больных в группах составил соответственно (58,57 \pm 11,78) и (61,65 \pm 10,63) года. Результаты сравнительного анализа представлены в табл. 1.

Анализ различий между группами показал, что в группу с низким содержанием галектина-3 вошли пациенты, у которых частота развития сердечно-сосудистых событий в анамнезе была достоверно меньше. В 1-й группе преобладали больные с пароксизмальной формой ФП, во 2-й – с персистирующей. Группы достоверно отличались по гендерному признаку. В первой группе статистически значимо было больше мужчин. В группе с высоким содержанием галектина-3 было больше пациентов с тяжелой сопутствующей патологией. Так, статистически значимо группы отличались по количеству боль-

ных с сопутствующей СН III ФК, СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ, тенденция к достоверности сохранялась при сравнении показателя СН со сниженной систолической функцией ЛЖ. Распределение пациентов в зависимости от исхода заболевания показало, что во 2-ю группу вошли преимущественно лица с неблагоприятным прогнозом. Различия были статистически значимы (P=0,016).

Размер левого предсердия (ЛП) – основополагающий фактор при определении тактики ведения пациента с пароксизмом ФП. Известно, что увеличение ЛП более 50 мм является предиктором развития рецидива ФП. В основе дилатации предсердия лежит нарушение электрофизиологических свойств кардиомиоцитов, развитие структурных изменений с формированием участков фиброза, гистологически определяется большая доля кардиомиоцитов с признаками миолиза и апоптоза. Суммарно эти процессы определяют выраженность процессов фиброобразования в полости ЛП и обуславливают неоднородность экоструктуры миокарда. Для того чтобы определить, есть ли взаимосвязь между уровнем галектина-3 и размерами полостей сердца, мы проанализировали исходные эхокардиографические показатели и выявили достоверные различия по признаку размера ЛП у больных с низким (< 29,0 нг/мл) и высоким (\geq 29,0 нг/мл) уровнем галектина-3 (табл. 2).

Достоверной связи между уровнем галектина-3 и показателями холтеровского мониторинга ЭКГ в начале исследования не обнаружили. В то же время результаты длительного наблюдения свидетельствуют о существовании взаимосвязи между течением заболевания, показателями холтеровского мониторинга ЭКГ и содержанием галектина-3 в плазме обследованных пациентов. Через 6 мес лечения уровень галектина-3 был ниже 29,0 нг/мл у 81 % больных (табл. 3).

Рецидив ФП достоверно чаще наблюдали в группе с повышенным содержанием галектина-3 (P=0,0087). Установлено, что среднее количество приступов в группе с повышенным его содержанием в 2,27 раза больше, чем у пациентов с низким уровнем (P=0,0025). У больных с высоким уровнем галектина-3 чаще отмечали суправентрикулярные нарушения ритма (P=0,239), а кратковременные приступы аритмии (продолжительностью до 1 ч) достоверно чаще возникали у пациентов с низким его содер-

Таблица 2
Эхокардиографические показатели у больных с ФП

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах		P
	1-й (n=60)	1-й (n=60)	
Размер ЛП, см	4,47±0,54	4,56±0,46	P=0,042
Фракция выброса ЛЖ, %	53,92±8,65	52,83±9,08	P=0,134
Масса миокарда ЛЖ, г	227,42±58,55	227,42±63,14	P=0,299
E, мм/с	80,46±22,30	84,71±26,29	P=0,387
A, мм/с	54,39±11,40	55,24±16,41	P=0,761
E/A	1,48±0,64	1,53±0,59	P=0,678
IVRT, с	0,139±0,090	0,159±0,070	P=0,680

Примечание. E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ; A – максимальная скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ; IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ.

жанием (P=0,0024). Установлена связь между динамикой уровня галектина-3 и тяжестью клинического течения заболевания. У больных с благоприятным течением отмечали достоверное снижение данного показателя на 51 % (P=0,004), в то время как в группе пациентов с сохраняющимися рецидивами изменения уровня галектина-3 были недостоверны (снижение всего на 20,30 %; P=0,117).

Анализ корреляционных зависимостей между концентрацией галектина-3 и показателями эхокардиографии, а также данными инструментальных исследований свидетельствует, что существует достоверная корреляционная связь между уровнем галектина-3 и размером ЛП. Из исследуемых показателей холтеровского мониторирования ЭКГ статистически значимые корреляционные связи установлены для таких показателей, как количество суправентрикулярных нарушений ритма за сутки, наличие пароксизмов ФП, общее количество рецидивов за сутки и продолжительность эпизода аритмии до 1 ч.

Проанализирована связь уровня галектина-3 с факторами риска и клинико-анамнестическими данными при ФП. Установлено, что уровень галектина-3 достоверно коррелирует с полом пациента, наличием сопутствующей АГ, СН. Выявлена достоверная корреляционная связь с нарастанием клинической тяжести АГ и СН и с наличием рецидивов ФП. Повышенный уровень галектина-3 коррелирует с пароксизмальной и персистирующими формами ФП, тогда как после перехода арит-

Таблица 3
Данные холтеровского мониторирования ЭКГ у больных с ФП через 6 мес лечения

Показатель	Частота выявления показателя у пациентов с уровнем галектина-3		P	
	< 29,0 нг/мл (n=81)	≥ 29,0 нг/мл (n=19)		
Пароксизм ФП	37 (45,7 %)	15 (78,94 %)	P=0,0087	
Продолжительность приступа				
	< 1 ч	44 (54,32 %)	10 (52,63 %)	P=0,244
	1–5 ч	14 (17,2 %)	7 (36,8 %)	P=0,076
> 5 ч	2 (2,4 %)	2 (10,5 %)	P=0,108	
Блокады и другие нарушения	7 (8,64 %)	1 (5,26 %)	P=0,520	
	Величина показателя (M±m)			
Среднее количество приступов за сутки	0,74±1,09	1,68±1,56	P=0,0025	
Максимальная ЧСС в 1 мин	117,91±2,62	121,42±2,04	P=0,549	
Минимальная ЧСС в 1 мин	48,67±0,93	47,89±4,50	P=0,721	
Средняя ЧСС в 1 мин	64,62±1,21	64,74±2,36	P=0,965	
Суправентрикулярные нарушения ритма	143,86±128,08	602,26±128,08	P=0,0028	
Групповая наджелудочковая экстрасистолия	3,73±2,16	8,47±8,19	P=0,239	
Желудочковые нарушения ритма	93,97±65,40	72,53±65,40	P=0,886	

Примечание. ЧСС – частота сокращений сердца.

мии в постоянную форму корреляции не наблюдают.

Полученные в исследовании результаты подтверждают гипотезу о том, что прогрессирование частоты и продолжительности рецидивов ФП связано со структурными изменениями в предсердиях, которые, в свою очередь, обусловлены прогрессированием интерстициального фиброза. На сегодняшний день галектин-3 является маркером выраженности фиброза в сердечной мышце. Так, в экспериментальной модели СН у крыс выявлена обильная инфильтрация макрофагами и избыточное содержание галектина-3 в участках фиброза [9]. Аналогичные результаты получены при изучении биоптатов человеческого сердца при остром инфаркте миокарда, особен-

но со сниженной фракцией выброса ЛЖ. По данным различных авторов, исследовавших содержание галектина-3 в эксперименте и клинической практике, его высокий уровень ассоциирован с выраженностью процессов воспаления и фиброза [4, 5, 7]. Выявленные нами статистические взаимосвязи подтверждают прогностическую ценность уровня галектина-3 у пациентов с пароксизмальной и/или персистирующей формой неклапанной ФП.

Выводы

1. Повышенный уровень галектина-3 наблюдаются у 43,47 % больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и у 65,52 % – с персистирующей.

2. Степень повышения уровня галектина-3 зависит от заболеваний, на фоне которых развивается фибрилляция предсердий (наличия и выраженности артериальной гипертензии и сердечной недостаточности).

3. Установлена достоверная корреляционная связь между уровнем галектина-3 и возникновением рецидива фибрилляции предсердий. Повышение данного показателя ассоциировано с наличием суправентрикулярных нарушений ритма сердца, частыми приступами фибрилляции предсердий и увеличенным размером левого предсердия.

4. Доказана зависимость между динамикой уровня галектина-3 и клиническим течением и прогнозом заболевания. При благоприятном течении и прогнозе отмечают достоверное снижение данного показателя, а в группе больных с рецидивом нарушения ритма и неблагоприятным течением изменения уровня галектина-3 недостоверны.

5. Определение уровня галектина-3 может быть полезным в клинической практике для выяв-

ления пациентов с высоким риском декомпенсации или неблагоприятным прогнозом заболевания, что позволяет улучшить диагностику и лечение больных с фибрилляцией предсердий.

Литература

1. Волошин Н.А. Лектины животного и растительного происхождения: роль в процессах морфогенеза // Теоретична медицина. – 2005. – № 2. – С. 223–237.
2. Панфилова Е.Ю. Новые биомаркеры сердечной недостаточности // Актуальные вопросы. Фарматека. – 2008. – № 12. – С. 14.
3. Almkvist J., Karlsson A. Galectins as inflammatory mediators // Glycoconj J. – 2004. – Vol. 19. – P. 575–581.
4. Christenson R.H., Duh S.-H., Wu A.H. et al. Multi-center determination of galectin-3 assay performance characteristics: anatomy of a novel assay for use in heart failure // Clin Biochem. – 2010. – Vol. 43. – P. 683–690.
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. De Filippi C.R. Galectin-3 in heart failure – linking fibrosis, remodeling, and progression // US Cardiology. Touch Briefing. Heart Failure. – 2010. – 67 p.
7. Felker G.M., Fiuzat M., Shaw L.K. et al. Prognostic value of Galectin-3 in chronic heart failure: results from the HF-ACTION study // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31 (Suppl. 1). – P. 429.
8. Fukumori T., Takenaka Y., Yoshii T. et al. CD29 and CD7 mediate galectin-3-induced type II T-cell apoptosis // Cancer Res. – 2003. – Vol. 63. – P. 8302–8311.
9. 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.
10. Lok D., van der Meer P., de la Porte P.W.B. 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. 527.
11. Lok D., van der Meer P., de La Porte P.B. et al. Galectin-3, a novel marker of macrophage activity, predicts outcome in patients with stable chronic heart failure // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49 (Suppl. A). – P. 98.
12. Liu F.T., Rabinovich G.A. Galectins as modulators of tumour progression // Nat. Rev. Cancer. – 2005. – Vol. 5. – P. 29–41.
13. Milting H., Ellinghaus P., Seewald M. et al. Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices // J. Heart Lung Transplant. – 2008. – Vol. 27. – P. 589–596.
14. Ochieng J., Furtak V., Lukyanov P. Extracellular functions of galectin-3 // Glycoconj J. – 2004. – Vol. 19. – P. 527–535.

Поступила 22.11.2011 г.

Galectin-3 in patients with atrial fibrillation

V.I. Tseluiko, Z.S. Vashakidze, T.V. Motylevskaya, N.A. Opolonskaya

We analyzed the possible correlations between the level of galectin-3, risk factors, clinical and anamnestic data, parameters of Holter ECG monitoring and transmitral blood flow in patients with paroxysmal / persistent forms of atrial fibrillation. Elevated level of galectin-3 is associated with supraventricular arrhythmias, frequent attacks of atrial fibrillation and increased size of left atrium. Relationship between the dynamics of the level of galectin-3, the clinical course and prognosis was established.