

# Галектин-3 у хворих на хронічну серцеву недостатність

В.Й. Целуйко, Н.В. Матвійчук, К.Ю. Кіношенко

*Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** дилатаційна кардіоміопатія, ішемічна кардіоміопатія, серцева недостатність, галектин-3

Серцева недостатність (СН) – це клінічний синдром, що визначає перебіг і прогноз більшості серцево-судинних захворювань. Останніми роками в дослідженнях, присвячених СН, велику увагу приділяють галектину-3 – новому біологічному маркеру СН, який тісно пов'язаний із процесами запалення і фіброзу, що лежать в основі ремоделювання міокарда [3–5, 7]. Галектини належать до сімейства  $\beta$ -галактозид лектинів і відіграють важливу роль у регуляції запалення, імунітету, онкогенезу. Дані низки експериментальних та клінічних досліджень підтверджують факт, що галектин-3 – це незалежний предиктор погіршення прогнозу при СН [9]. Обнадійливими виявилися дані, що свідчать про клінічну і прогностичну цінність галектину-3 у пацієнтів із СН, представлені D.J. van Veldhuisen (Університетський медичний центр Гронінгена, Нідерланди) на науковій конференції Американського товариства із серцевої недостатності у 2009 р. (S. Stiles, 2009).

Згідно з даними літератури, в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) з рівнем галектину-3 понад 17,8 нг/мл встановлено вищий ризик несприятливих подій, зокрема смерті та частоти госпіталізації, порівняно з хворими з рівнем нижче 17,8 нг/мл. Рівень галектину-3 у діапазоні 17,8–25,9 нг/мл слід інтерпретувати з обережністю, оскільки ці значення лежать у межах норми.

Праць із вивчення значення галектину-3 у хворих з дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП) дуже мало, також немає достатніх даних щодо можливості його використання як діагностичного та прогностичного чинника при СН у хворих із ДКМП. Не вивчали зв'язок рівня галектину-3 з

клініко-гемодинамічними показниками у хворих на ДКМП, а також невідомі можливості використання галектину-3 для диференційної діагностики між ДКМП та ідіопатичною кардіоміопатією (ІКМП), що й зумовлює доцільність проведення цього дослідження.

Мета роботи – оцінити зв'язок рівня галектину-3 з клініко-інструментальними показниками в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю коронарного та некоронарного генезу.

## Матеріал і методи

Обстежено 36 хворих на ХСН віком у середньому ( $52,41 \pm 1,60$ ) року. Тривалість анамнезу захворювання становила ( $4,05 \pm 0,60$ ) року. Серед обстежених було 29 чоловіків та 7 жінок. У дослідження залучали чоловіків і жінок віком понад 18 років, що страждають на ХСН як ішемічної, так і неішемічної етіології. Достовірність наявності ХСН підтверджувалася при вивченні історії хвороби (скарг, анамнезу, результатів об'єктивного та інструментального дослідження – ЕКГ, ехокардіографії). Для введення в дослідження хворі мали відповідати діагностичним критеріям класифікації ХСН (II–III стадії за М.Д. Стражеском і В.Х. Василенком, II–IV функціонального класу (ФК) за критеріями NYHA). Критеріями вилучення із дослідження були клапанні вади серця, гострий коронарний синдром, порушення функції щитоподібної залози, онкологічні захворювання.

За етіологічним чинником пацієнти розподілилися так: 25 хворих на ДКМП та 11 хворих на ІКМП. При аналізі анамнезу життя встановлено, що 5 хворих перенесли інфаркт міокарда, 8 осіб

страждають на артеріальну гіпертензію. СН ІІА стадії за класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка мали 7 осіб, СН ІІБ стадії – 29. ІІ ФК за NYHA реєстрували у 7 хворих, ІІІ ФК – у 15 та ІV ФК – у 14. У 18 (50 %) осіб зафіксовано фібриляцію передсердь, постійну форму.

Усім хворим виконали комплексне обстеження: стандартну ЕКГ у 12 відведеннях, тест із 6-хвилинною ходьбою [8], ехокардіографію [1], холтеровське моніторування ЕКГ, визначення галектину-3 у сироватці крові. Ультразвукове дослідження серця проведено на апараті *Sonoline G40* (Siemens, Німеччина), з оцінкою розмірів камер серця, кінцевосистолічного (КСР) і кінцеводіастолічного (КДР) розмірів лівого шлуночка (ЛШ), фракції викиду, маси міокарда ЛШ. Моніторування ЕКГ здійснювали на 2- та 3-канальних апаратах *INCART* (Угорщина), дані обробляли за уніфікованим протоколом за допомогою програми *Cardiospy*. Рівень галектину-3 у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням набору *eBioscience* (США).

Всі пацієнти пройшли повторне обстеження через 6 міс. Проведено порівняльну оцінку динаміки клініко-інструментальних показників і рівня галектину-3 протягом 6 міс спостереження. Отримані дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою програми *Statistica 6.0*.

## Результати та їх обговорення

Рівень галектину-3 в обстежених пацієнтів із ХСН становив 16,0–71,1 нг/мл (у середньому  $(33,74 \pm 2,11)$  нг/мл). Такий показник вважається високим, при ньому ризик тяжких ускладнень і несприятливого прогнозу збільшується в середньому втричі [9]. При цьому не зареєстровано гендерних особливостей рівня галектину-3 (у жінок –  $(33,81 \pm 3,20)$  нг/мл, у чоловіків –  $(33,72 \pm 2,53)$  нг/мл,  $P > 0,05$ ).

При більш детальному аналізі не встановлено відмінностей рівня галектину-3 залежно від тривалості анамнезу ХСН: у хворих із тривалістю анамнезу ХСН до 1 року –  $(28,94 \pm 2,54)$  нг/мл, від 1 до 3 років –  $(35,38 \pm 4,11)$  нг/мл, 3 роки –  $(36,00 \pm 3,44)$  нг/мл, але ці дані не досягли достовірності ( $P > 0,05$ ), що можливо пов'язано з невеликою кількістю обстежених.

Порівняння рівня галектину-3 залежно від ступеня вираження серцевої недостатності за

класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка показало, що цей показник був достовірно нижчим у хворих на ХСН ІІА стадії, ніж у пацієнтів із ХСН ІІБ стадії, – відповідно  $(24,78 \pm 3,56)$  і  $(35,90 \pm 2,33)$  нг/мл ( $P = 0,039$ ). Також виявлено тенденцію до підвищення рівня галектину-3 залежно від ФК СН за NYHA. Вміст галектину-3 у сироватці крові пацієнтів з ІІ, ІІІ та ІV ФК становив відповідно  $(31,37 \pm 3,25)$ ,  $(32,33 \pm 3,94)$  і  $(36,25 \pm 3,13)$  нг/мл, різниця недостовірна ( $P > 0,05$ ). У хворих з фібриляцією передсердь був достовірно вищий рівень галектину-3 порівняно з цим показником у хворих із синусовим ритмом (відповідно  $(38,69 \pm 3,05)$  та  $(28,79 \pm 2,49)$  нг/мл,  $P < 0,05$ ).

Також проведено порівняльний аналіз рівня галектину-3 залежно від наявності чинників ризику та супутніх захворювань у хворих на ХСН: враховували наявність в анамнезі (за даними медичної документації) артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця. Рівень галектину-3 у хворих на ХСН на тлі артеріальної гіпертензії був у 1,5 рази вищий порівняно з хворими без такої – відповідно  $(37,24 \pm 2,17)$  та  $(21,50 \pm 3,03)$  нг/мл ( $P < 0,05$ ).

Також визначено початкові рівні галектину-3 залежно від етіологічного чинника: у пацієнтів із ДКМП –  $(33,81 \pm 2,33)$  нг/мл, а з ІКМП –  $(33,58 \pm 4,90)$  нг/мл ( $P > 0,05$ ).

З метою вивчення зв'язку рівня галектину-3 з клінічним перебігом СН хворих розподілили на дві групи. Оскільки середній рівень галектину-3 в дослідженні становив  $(33,74 \pm 2,11)$  нг/мл, до 1-ї групи ( $n = 19$ ) увійшли пацієнти з рівнем галектину-3  $< 33,74$  нг/мл, до 2-ї групи ( $n = 17$ ) – з рівнем галектину-3  $> 33,74$  нг/мл. Вік хворих 1-ї групи становив у середньому  $(52,57 \pm 2,09)$  року, 2-ї групи –  $(52,23 \pm 2,54)$  року ( $P = 0,83$ ), тривалість ХСН – відповідно  $(3,94 \pm 0,72)$  і  $(4,67 \pm 0,99)$  року ( $P = 0,36$ ).

Порівняльну характеристику груп хворих залежно від рівня галектину-3 представлено в *табл. 1*.

Отже, не виявлено достовірних відмінностей за співвідношенням статей, віком хворих і тривалістю ХСН у досліджуваних групах. При аналізі анамнезу життя встановлено, що хворі 2-ї групи, ймовірно, частіше мали в анамнезі гіпертонічну хворобу ( $P < 0,05$ ).

Результати аналізу скарг хворих на ХСН обох груп свідчать, що пацієнти найчастіше скаржилися на слабкість та задишку ( $P > 0,05$ ). Рівень

Таблиця 1

Порівняльна характеристика хворих на ХСН залежно від рівня галектину-3

Показник	Частота виявлення, n (%), показника в групах	
	1-й (n=19)	2-й (n=17)
Чоловіки	15 (78,95 %)	14 (82,35 %)
Жінки	4 (21,05 %)	3 (17,65 %)
ДКМП	14 (73,68 %)	11 (64,7 %)
ІКМП	5 (27,32 %)	6 (35,3 %)
Біль у ділянці серця	5 (26,31 %)	7 (41,17 %)
Слабкість	19 (100 %)	15 (88,23 %)
Набряки	11 (57,9 %)	11 (64,7 %)
Серцебиття	11 (57,9 %)	8 (47,05 %)
Задихка	18 (94,7 %)	16 (94,11 %)
СН ІА стадії	5 (26,32 %)	2 (11,76 %)
СН ІБ стадії	14 (73,68 %)	15 (88,24 %)
ФК за NYHA		
II	3 (15,8 %)	4 (23,5 %)
III	8 (42,1 %)	7 (41,2 %)
IV	8 (42,1 %)	6 (35,3 %)
	<b>Величина показника (M±m)</b>	
САТ, мм рт. ст.	121,84±3,40	114,41±3,58
ДАТ, мм рт. ст.	78,15±1,95	74,7±4,84*
ЧСС за 1 хв	88,73±5,66	87,3±3,24

**Примітка.** \* – різниця показника достовірна порівняно з таким у пацієнтів 1-ї групи ( $P<0,05$ ). Те саме в табл. 2. САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота скорочень серця.

САТ у групах хворих достовірно не відрізнявся, а рівень ДАТ був достовірно вищий в осіб 1-ї групи ( $P<0,05$ ). ЧСС у спокої у пацієнтів обох груп була однаковою ( $P>0,05$ ).

За даними стандартної ЕКГ у 12 відведеннях достовірних відмінностей між двома групами хворих не виявлено, проте в пацієнтів, які мали високий рівень галектину-3, в 1,9 разу частіше реєстрували фібриляцію передсердь, постійну форму (у 36,84 та 64,7 % хворих відповідно 1-ї та 2-ї групи,  $P>0,05$ ).

Ехокардіографічні показники у хворих різних груп достовірно не відрізнялися. За даними холтеровського моніторингу ЕКГ у пацієнтів 2-ї групи кількість різноманітних порушень ритму була вищою, однак не досягала рівня достовірності, що, можливо, пов'язано з недостатністю вибірки. Але у хворих 2-ї групи зареєстровано достовірно вищу кількість епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії за добу –  $3,94\pm 1,47$  порівняно з пацієнтами 1-ї групи –  $0,57\pm 0,40$  ( $P<0,05$ ). Дані інструментальних досліджень хворих залежно від рівня галектину-3 наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Дані інструментальних досліджень хворих на ХСН з різним рівнем галектину-3

Показник	Величина показника (M±m) в групах	
	1-й (n=19)	2-й (n=17)
Ліве передсердя, см	5,17±0,40	5,16±0,10
ҚДР ЛШ, см	6,42±0,80	6,90±0,27
ҚДО ЛШ, мл	214,74±14,29	255,92±23,59
КСР ЛШ, см	5,26±0,18	5,94±0,30
КСО ЛШ, мл	137,54±11,04	186,01±21,96
Фракція викиду ЛШ, %	31,26±0,88	22,70±1,57
Ударний об'єм, мл	77,20±5,36	69,90±6,21
Хвилинний об'єм кровообігу, л/хв	6,70±0,51	6,09±0,60
Серцевий індекс, л/(хв · м <sup>2</sup> )	12,92±1,03	11,73±1,26
Праве передсердя, см	4,37±0,18	4,71±0,18
Правий шлуночок, см	2,75±0,13	2,89±0,14
Маса міокарда ЛШ, г	242,36±13,17	225,23±15,29
Індекс маси міокарда ЛШ, г/м <sup>2</sup>	127,22±7,55	117,24±6,83
Середньодобова ЧСС за 1 хв	78,00±3,14	76,05±2,60
Мінімальна ЧСС за 1 хв	54,63±1,78	51,94±2,42
Максимальна ЧСС за 1 хв	123,31±5,88	121,58±4,83
Середня кількість суправентрикулярних екстрасистол за добу	12,84±5,61	340,41±221,40
Середня кількість шлуночкових екстрасистол за добу	814,10±248,75	1468,24±689,03
Середня кількість епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії за добу	0,57±0,40	3,94±1,47*

**Примітка.** ҚДО – кінцеводіастолічний об'єм; КСО – кінцево-систолічний об'єм.

Хворі з високим рівнем галектину-3 мали більші абсолютні значення розмірів серця (КСР ЛШ та ҚДР ЛШ), фракції викиду ЛШ, але різниця показників була недостовірною ( $P>0,05$ ), що можливо пов'язано з недостатньою кількістю спостережень.

У хворих на ХСН також досліджено кореляційний зв'язок рівня галектину-3 з інструментальними показниками. Виявлено достовірний позитивний зв'язок вмісту галектину-3 з такими показниками, як КСР ЛШ та ҚДР ЛШ, розмір правого передсердя, показниками добового моніторингу ЕКГ – наявністю фібриляції передсердь, кількістю епізодів нестійкої шлуночкової тахікар-

Таблиця 3

Кореляційний зв'язок між рівнем галектину-3 та інструментальними показниками

Показник	R	P
Ліве передсердя	0,216	0,19
КДР ЛШ	0,338	0,04
КСР ЛШ	0,38	0,019
Фракція викиду	0,64	0,000018
Маса міокарда ЛШ	0,22	0,19
Фібриляція передсердь	0,40	0,012
Праве передсердя	0,41	0,01
Середня кількість епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії за добу	0,46	0,004

дії за добу, негативний кореляційний зв'язок – з фракцією викиду ЛШ (табл. 3).

Цікаві дані отримано при аналізі початкового рівня галектину-3 залежно від наявності епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії. Хворі, в яких спостерігали епізоди нестійкої шлуночкової тахікардії, мали достовірно вищий рівень галектину-3 – відповідно (37,15±2,45) і (32,03±2,89) нг/мл (P=0,03).

## Висновки

1. Встановлено достовірний кореляційний зв'язок між рівнем галектину-3 та ступенем вираження ремоделювання серця (за показниками ехокардіографії): позитивний зв'язок – з кінцеводіастолічним та кінцевосистолічним розміром лівого шлуночка, негативний – з фракцією викиду лівого шлуночка.

2. Серед головних чинників ризику серцево-судинних ускладнень лише наявність артеріальної гіпертензії асоційована з підвищенням рівня галектину-3.

3. Встановлено кореляційний зв'язок між рівнем галектину-3 та небезпечними для життя порушеннями ритму – епізодами шлуночкової тахікардії за результатами холтеровського моніторингу ЕКГ.

4. У хворих на серцеву недостатність з фібриляцією передсердь відзначається достовірно вищий рівень галектину-3 (P<0,05).

## Література

1. Денисюк В.И., Иванов В.П. Клиническая фоно- и эхокардиография. Винница: Логос, 2001. – 206 с.
2. Braunwald E. Biomarkers in heart failure // *New Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 20. – P. 2148–2159.
3. 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.
4. De Filippi C.R. Galectin-3 in heart failure – linking fibrosis, remodeling, and progression // *US Cardiology.* – 2010. – Vol. 7. – P. 67–70.
5. Iwanaga Y., Miyazaki S. Heart failure, chronic kidney disease, and biomarkers – an integrated viewpoint // *Circ. J.* – 2010. – Vol. 74 (7). – P. 1274–1282.
6. 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.* – 2011. – Vol. 20.
7. Kramer F. Novel biomarkers in human terminal heart failure and under mechanical circulatory support // *Biomarkers.* – 2011. – Vol. 16 (Suppl. 1). – P. 31–41.
8. Lipkin D., Scriven A., Crake T. et al. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure // *Brit. Med. J.* – 1986. – Vol. 292. – P. 653–656.
9. 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. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49 (Suppl. A). – P. 98.

Надійшла 03.05.2013 р.

## Галектин-3 у больных хронической сердечной недостаточностью

В.И. Целуйко, Н.В. Матвийчук, К.Ю. Киношенко

Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

**Цель работы** – оценить связь уровня галектина-3 с клинико-инструментальными показателями у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) коронарного и некоронарного генеза.

**Материал и методы.** Обследовано 36 пациентов с ХСН – 29 мужчин и 7 женщин в возрасте в среднем (52,41±1,60) года. Продолжительность анамнеза заболевания составила (4,05±0,60) года. Всем больным проведено комплексное обследование: стандартная ЭКГ в 12 отведениях, тест с 6-минутной ходьбой, эхокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ, определение содержания галектина-3 в сыворотке крови.

**Результаты.** Уровень галектина-3 у пациентов с ХСН составлял 16,0–71,1 нг/мл (среднее значение – (33,74±2,11) нг/мл). Больные с ХСН и высокими уровнями галектина-3 характеризовались более тяжелым течением заболевания.

**Выводы.** Установлена связь между уровнем галектина-3 и выраженностью ремоделирования сердца, а также опасными для жизни нарушениями ритма сердца.

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

### **Galectin-3 in patients with chronic heart failure**

V.I. Tseluyko, N.V. Matviichuk, K.Yu. Kinoshenko

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine*

**The aim** – to evaluate the level of galectin-3 along with clinical and instrumental data in patients with chronic heart failure of coronary and non-coronary genesis.

**Material and methods.** Thirty six patients with chronic HF were studied, mean age  $52.41 \pm 1.6$  years, among them 29 male and 7 female patients. The follow-up period of the surviving patients was  $4.05 \pm 0.6$  years. All patients underwent full examination: standard ECG with 12 leads, 6 minute walk test, echocardiography, Holter ECG monitoring, determination of galectin-3 in blood serum.

**Results.** Galectin-3 level in patients with chronic HF was 16.0–71,1 ng/ml (mean value  $33.74 \pm 2.11$  ng/ml). High level of galectin-3 was a significant predictor of the disease severity.

**Conclusions.** Our study has shown a correlation between galectin-3 levels and significance of cardiac remodeling, as well as life-threatening arrhythmias.

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