

УДК 616.126.42-073.7-074:577.112

Галектин-3 и обратное ремоделирование сердца после хирургической коррекции недостаточности митрального клапана

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

*Харьковская медицинская академия последипломного образования***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** галектин-3, недостаточность митрального клапана, ремоделирование, сердечная недостаточность

Процессы обратного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) после хирургической коррекции недостаточности митрального клапана (НМК) не всегда соответствуют ожиданиям и в некоторых случаях отсутствуют. Это может объясняться тем, что в реализации данных изменений принимают участие различные патофизиологические факторы.

В исследованиях, посвященных изучению влияния оперативного вмешательства на внутрисердечную гемодинамику, показано, что дооперационные размеры ЛЖ являются предиктором обратного ремоделирования после кардиохирургического вмешательства. А значительные изменения и дилатация ЛЖ после восстановления функции митрального клапана ассоциированы с менее значимыми позитивными изменениями и обуславливают необходимость дополнительных хирургических процедур.

Нормализация структуры и функции левых камер сердца после оперативного вмешательства на митральном клапане, активность процессов фиброза и воспаления также влияют на характер, скорость и степень структурно-функционального восстановления [3, 9].

В моделях на животных повышение уровня галектина-3 описано при печеночном [1, 2], почечном [4] и кардиальном [6–8] фиброзе. Более детальное изучение роли галектина-3 в ремоделировании сердца показало, что биомаркер был локализован именно в участках фиброза, наряду с фибробластами и макрофа-

гами. Связанный с антителами галектин-3 был визуализирован преимущественно в фиброзных областях [10]. Это является свидетельством того, что галектин-3 связывается с внеклеточными белками.

Уменьшение размеров ЛЖ после хирургической коррекции митрального клапана в значительной степени связано с улучшением исходов при НМК. Следовательно, понимание патофизиологических детерминант, лежащих в основе ремоделирования ЛЖ, может быть важным фактором усовершенствования хирургической стратегии и улучшения прогноза пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и НМК. В частности изучение роли биомаркеров, связанных с процессами ремоделирования ЛЖ, таких как β -галактозид, связывающий белок галектин-3, может улучшить понимание этой проблемы.

По данным литературы, в норме уровень галектина-3 колеблется от 0,5 до 66,6 нг/мл. У пациентов с хронической СН и с уровнем галектина-3, превышающим более 17,8 нг/мл, обнаружен высокий риск неблагоприятных исходов, включая смертность или частоту госпитализаций, по сравнению с пациентами, у которых уровень показателя был ниже 17,8 нг/мл [5].

Цель работы – изучить связь уровня галектина-3, определенного перед хирургическим вмешательством, с динамикой эхокардиографических показателей и результатов теста с 6-минутной ходьбой у пациентов с недостаточностью митрального клапана.

Жадан Андрій Володимирович, к. мед. н., доцент кафедри
61176, м. Харків, Салтівське шосе, 266г
Тел./факс: +380 (57) 725-11-36. E-mail: avzhadan@ua.fm

Материал и методы

В исследование включено 48 пациентов (32 (67 %) мужчины и 16 (33 %) женщин) с НМК. Возраст больных – в среднем (57,5±12,4) года. Артериальную гипертензию наблюдали у 15 (31 %) лиц, сахарный диабет – у 7 (15 %). СН I–II функционального класса по классификации NYHA отмечена у 8 (17 %) больных, III–IV функционального класса – у 40 (83 %). У 20 (42 %) пациентов регистрировали легочную гипертензию, у 22 (46 %) – фибрилляцию предсердий.

Наиболее частым этиологическим фактором у протезированных больных были дегенеративные изменения клапанного аппарата – у 18 (38 %) лиц. У 15 (31 %) больных причиной порока был инфекционный эндокардит, ревматическое поражение митрального клапана зарегистрировано у 12 (26 %) пациентов.

Критериями исключения были острый коронарный синдром и онкологические заболевания. Все пациенты перед включением и на протяжении всего периода исследования получали стандартную терапию (антигипертензивные препараты, антиаритмические препараты, антикоагулянты, при наличии показаний, статины).

Всем пациентам выполняли стандартное диагностическое обследование, включающее сбор анамнеза, осмотр, 12-канальную поверхностную ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию для оценки систолической и структурной патологии сердца, определение уровня галектина-3, тест с 6-минутной ходьбой. Содержание галектина-3 в плазме крови определяли иммуноферментным методом с помощью наборов производства eBioscience (США).

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 применяли критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Хирургическое вмешательство на митральном клапане не только оказывало благоприятное влияние на клинические проявления, но и обеспечивало улучшение показателей эхокардиографии. В целом в группе пациентов с НМК

наблюдали статистически значимое ($P < 0,05$) снижение размеров левого предсердия (ЛП) и ЛЖ (табл. 1).

Связь уровня галектина-3 с течением послеоперационного периода изучена в исследовании, проведенном медицинским центром университета Лейдена (Нидерланды, 2012). В нем участвовали 42 больных (69 % мужчин) с митральным пороком сердца, осложненным СН и умеренно выраженной или тяжелой митральной регургитацией. Средний возраст больных составил (66±10) лет, средний уровень галектина-3 – (20,1±7,9) нг/мл. Всем пациентам проведено протезирование митрального клапана. После хирургической реконструкции митрального клапана наблюдали значимую корреляцию между базовым уровнем галектина-3 и изменениями конечнодиастолического давления ЛЖ [5]. Исследование показало, что высокая специфичность и чувствительность метода могут наблюдаться при содержании галектина-3 $\leq 18,2$ нг/мл: ниже данного уровня показатель был независимым фактором, определяющим развитие обратного ремоделирования ЛЖ у больных в течение 6 мес наблюдения.

В нашем исследовании мы использовали ранее полученные значения, и в зависимости от уровня галектина-3 пациенты также были услов-

Таблица 1
Эхокардиографические показатели у пациентов с недостаточностью митрального клапана

Показатель	Величина показателя ($M \pm \sigma$)		
	До операции	Через 1 мес	Через 6 мес
ЛП, мм	56,2±6,9	49,3±6,7	44,6±5,9*
КСР ЛЖ, мм	42,9±5,2	43,2±4,7	36,6±4,0*
КДР ЛЖ, мм	64,5±7,6	59,6±6,4	53,3±5,7*
ПП, мм	39,8±4,6	40,5±4,5	38,4±4,1
ПЖ, мм	26,9±3,0	24,5±3,3	24,1±2,5
ФВ ЛЖ, %	56,1±6,7	52,9±5,6	58,1±4,1
ММЛЖ, г	170,1±48,1	169,6±41,1	179,7±39,5
ИММЛЖ, г/м ²	91,9±22,4	88,3±25,4	92,3±20,9
ТМПЖ, мм	10,9±1,1	10,5±1,1	10,7±1,6
ТЗСЛЖ, мм	10,9±1,1	10,5±1,2	11,0±1,5

Примечание. * – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения ($P < 0,05$). КСР – конечно-систолический размер; КДР – конечнодиастолический размер; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ФВ – фракция выброса; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка.

Таблиця 2

Динамика ехокардиографических показателей у пациентов с различным уровнем галектина-3

Показатель	Величина показателя (M±σ) у пациентов с уровнем галектина-3					
	≤ 18,2 нг/мл			> 18,2 нг/мл		
	До операции	Через 1 мес	Через 6 мес	До лечения	Через 1 мес	Через 6 мес
ЛП, мм	57,1±6,9	52,1±6,2	44,5±5,3*	48,8±7,1	47,4±7,9	41,0±6,6*
КСР ЛЖ, мм	47,3±5,8	48,6±5,8	34,5±3,9*	45,0±4,6	40,9±4,3	39,3±3,5
КДР ЛЖ, мм	65,4±8,0	64,5±7,7	50,8±5,1*	63,8±7,7	58,3±6,6	56,0±6,2
ПП, мм	43,4±4,3	42,0±4,8	38,0±2,9	37,0±3,0	38,0±3,3	37,3±2,7
ПЖ, мм	26,1±1,4	25,1±1,5	23,5±1,3	24,8±2,9	23,9±2,9	23,7±2,0
ФВ ЛЖ, %	52,4±6,7	48,1±6,8	59,3±4,6*	55,5±7,5	55,7±4,4	55,3±4,0
ММЛЖ, г	183,4±46,1	186,3±43,2	181,5±47,5	184,5±42,0	188,6±46,9	175,3±38,0
ИММЛЖ, г/м ²	98,9±26,3	105,5±22,6	99,4±24,0	93,7±20,7	95,6±19,4	83,0±14,4
ТМПЖ, мм	10,1±1,1	10,1±1,1	10,0±1,0	10,0±0,8	10,7±1,1	10,3±1,2
ТЗСЛЖ, мм	10,0±1,0	10,1±1,1	10,0±1,0	10,0±0,8	11,1±1,2	11,0±1,0

Примечание. * – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в данной группе до лечения (P<0,05).

но разделены на две группы: с уровнем галектина-3 ≤ 18,2 нг/мл и выше 18,2 нг/мл.

У пациентов с уровнем галектина-3 ≤ 18,2 нг/мл через 6 мес после оперативного вмешательства наблюдали позитивную динамику размеров ЛЖ (P<0,05). Соответственно в этой группе увеличилась и ФВ ЛЖ (P<0,05, табл. 2).

В группе пациентов с уровнем галектина-3 выше 18,2 нг/мл также отмечена позитивная динамика, но она носила менее выраженный характер. Различия были достоверны только при оценке размеров ЛП (P<0,05, см. табл. 2). ФВ ЛЖ при этом оставалась практически неизменной.

С целью уточнения функционального класса СН проведен тест с 6-минутной ходьбой, результаты которого свидетельствуют о достоверном повышении толерантности к физической нагрузке после оперативного вмешательства. Результаты теста с 6-минутной ходьбой, выполненного до хирургического лечения, а также через 1 и 6 мес после операции составили соответственно (213±75), (340,2±84) и (486,4±92,4) м. Величина проходимой дистанции через 1 мес увеличилась на 60 %, а через 6 мес – на 128 %. Улучшение переносимости физических нагрузок отмечено в обеих группах пациентов независимо от исходного уровня галектина-3 (табл. 3). У больных с уровнем галектина-3 ≤ 18,2 нг/мл проходимая за 6 мин дистанция увеличилась на 43 % через 1 мес и на 70 % через 6 мес после оперативного вмешательства. У больных с уровнем галектина-3 > 18,2 нг/мл эти показатели составили соответственно 84 и 149 %.

Таким образом, оперативное лечение НМК обеспечивает достоверное уменьшение признаков ремоделирования ЛЖ, уменьшение функци-

Таблиця 3

Результаты теста с 6-минутной ходьбой

Группа	Дистанция 6-минутной ходьбы, м (M±σ)		
	До операции	Через 1 мес	Через 6 мес
Галектин-3 ≤ 18,2 нг/мл	241,3±76,3	344,4±85,2	410,0±91,2
Галектин-3 > 18,2 нг/мл	207,5±71,3	381,3±82,7	516,7±94,4

онального класса СН, о чем свидетельствует увеличение дистанции, проходимой во время теста с 6-минутной ходьбой.

Выводы

1. Хирургического лечение недостаточности митрального клапана обеспечивает улучшение структуры и функции камер сердца, о чем свидетельствует динамика показателей эхокардиографии через 6 мес после операции (уменьшение размеров левого предсердия, конечносистолического и конечнодиастолического размеров левого желудочка).

2. Уровень галектина-3 до операции оказывает влияние на выраженность позитивной динамики – уменьшение камер сердца. При исходно высоком уровне галектина-3 нормализация размеров левого желудочка и предсердий менее значима.

3. Повышение толерантности к физической нагрузке, уменьшение функционального класса сердечной недостаточности по данным теста с 6-минутной ходьбой через 6 мес после оперативного вмешательства отмечается как при исходно более низком, так и при более высоком

уровне галектина-3. У пацієнтів с уровнем галектина-3 менее 18,2 нг/мл проходима дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой увеличилась на 70 %, а у больных с уровнем галектина-3 выше 18,2 нг/мл – на 149 %.

Литература

1. Friedman S.L. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 2247–2250.
2. 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.
3. Kimmenade R.R., Januzzi J.L.Jr., Ellinor P.T. Utility of aminoterminal 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.
4. Kitagawa K., Wada T., Furuichi K. et al. Blockade of CCR2 ameliorates progressive fibrosis in kidney // *Am. J. Pathol.* – 2004. – Vol. 165. – P. 237–246.
5. Kortekaas K.A., Hoogslag G.E., de Boer R.A. et al. Galectin-3 and left ventricular reverse remodeling after surgical mitral valve repair // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15 (9). – P. 1011–1018.
6. 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.
7. Liu Y.H., D'Ambrosio M., Liao T.D. et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2009. – Vol. 296. – P. 404–412.
8. Milting H., Ellinghaus P., Seewald M. 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.
9. Shah R.V., Chen-Tournoux A.A., Picard M.H. 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.
10. Sano H., Hsu D.K., Apgar J.R. et al. Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P. 389–397.

Надійшла 2.07.2015 р.

Галектин-3 і зворотне ремоделювання серця після хірургічної корекції недостатності мітрального клапана

В.Й. Целуйко, А.В. Жадан, Е. Зедгінідзе
Харківська медична академія післядипломної освіти

Мета роботи – вивчити зв'язок рівня галектина-3, визначеного перед хірургічним втручанням, з динамікою ехокардіографічних показників і результатів тесту з 6-хвилинною ходьбою в пацієнтів з недостатністю мітрального клапана.

Матеріал і методи. У дослідження залучено 48 пацієнтів з недостатністю мітрального клапана. Середній вік вихорих становив (57,5±12,4) року. Всім пацієнтам виконували стандартне діагностичне обстеження (збір анамнезу, огляд, 12-канальну поверхневу ЕКГ, трансторакальну ехокардіографію для оцінки систолічної та структурної патології серця), визначення рівня галектину-3, проводили тест із 6-хвилинною ходьбою.

Результати. Хірургічне втручання на мітральному клапані позитивно впливало не тільки на клінічні вияви, а й забезпечувало поліпшення показників ехокардіографії. У цілому в групі пацієнтів з недостатністю мітрального клапана спостерігали статистично значуще зниження розмірів лівого передсердя і лівого шлуночка (ЛШ). Привертає увагу, що в групі з рівнем галектину-3 ≤ 18,2 нг/мл через 6 міс після оперативного втручання спостерігали позитивну динаміку розмірів ЛШ. Кінцевосистолічний розмір ЛШ зменшився з (47,3±5,8) до (34,5±3,9) мм (P<0,05), а кінцеводіастолічний – з (65,4±8,0) до (50,8±5,1) мм (P<0,05). Відповідно в цій групі збільшилася і фракція викиду ЛШ (з (52,4±6,7) до (59,3±4,6) %).

Висновки. Хірургічне лікування недостатності мітрального клапана забезпечує поліпшення структури і функції камер серця, про що свідчить динаміка показників ехокардіографії через 6 міс після операції.

Ключові слова: галектин-3, недостатність мітрального клапана, ремоделювання, серцева недостатність.

Galectin-3 and reverse cardiac remodeling after surgical treatment of mitral insufficiency

V.I. Tseluyko, A.V. Zhadan, E. Zedginidze
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

The aim – to study the relation between level of galectin-3 prior to surgery and further dynamics of echocardiography parameters and 6-minute walk test in patients with mitral insufficiency.

Material and methods. The study included 48 patients with mitral valve insufficiency. The mean age was 57.5±12.4 years. During the study all patients underwent standard diagnostic examination, including medical history, physical examination, 12-channel electrocardiogram, transthoracic echocardiography to evaluate systolic function and structural heart disease, determination of the galectin-3 level and 6-minute walk test.

Results. The mitral valve surgery had beneficial effect on clinical manifestations and echocardiography parameters. Statistically significant reduction of the size of left atrium and left ventricle was noted. Positive dynamics of the size of left ventricle was observed at 6 months after surgery in group with level of galectin-3 ≤ 18.2 ng/mL. The end diastolic volume decreased in this group from 47.3±5.8 to 34.5±3.9 mm (P<0.05), end systolic volume – from 65.4±8.0 to 50.8±5.1 mm (P<0.05). At the same time, EF increased from 52.4±6.7 to 59.3±4.6 %. The results of the 6-minute walk test showed significant increase of the exercise tolerance after surgery.

Conclusions. Surgical treatment of mitral regurgitation provides improvement of the structure and function of the heart chambers, as evidenced by the dynamics of echocardiography at 6 months after surgery.

Key words: galectin-3, mitral insufficiency, remodeling, heart failure.