

## Галектин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

А.М. Алиева<sup>1</sup>, И.Е. Байкова<sup>1</sup>, В.А. Кисляков<sup>1</sup>, Э.Т. Гасанова<sup>1</sup>, И.И. Алмазова<sup>2</sup>, Т.В. Пинчук<sup>1</sup>, Ю.Н. Федулаев<sup>1</sup>, И.В. Жбанов<sup>3</sup>, В.А. Перевертов<sup>3</sup>, И.В. Ковтюх<sup>4</sup>, И.Г. Никитин<sup>1</sup>, Е.В. Резник<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», Москва, Россия;

<sup>4</sup>Центральная клиническая больница Российской академии наук (ЦКБ РАН), Москва, Россия

### Аннотация

В настоящее время остается актуальным поиск новых биологических маркеров, которые способны служить инструментом ранней диагностики хронической сердечной недостаточности с целью подбора фармакологической терапии и в последующем для мониторинга ее эффективности. Галектин-3 – атипичный представитель семейства галектинов. Показано его участие в фиброзе, ремоделировании сердца, иммунологической реакции и воспалительном ответе. Прогностическая ценность и диагностические возможности галектина-3 при сердечной недостаточности достаточно широко изучены и внедряются в клиническую практику. В настоящее время проводится большое количество исследований, посвященных изучению роли галектина-3, возможности использования его как биомаркера при диагностике, прогнозировании исходов, выбора терапевтической стратегии при других сердечно-сосудистых заболеваниях.

**Ключевые слова:** галектин-3, биомаркер, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, ремоделирование миокарда.

Для цитирования: Алиева А.М., Байкова И.Е., Кисляков В.А. и др. Галектин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Терапевтический архив. 2019; 91 (9): 145–149. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000226

## Galactin-3: diagnostic and prognostic value in patients with chronic heart failure

A.M. Aliyeva<sup>1</sup>, I.E. Baykova<sup>1</sup>, V.A. Kislyakov<sup>1</sup>, E.T. Gasanova<sup>1</sup>, I.I. Almazova<sup>2</sup>, T.V. Pinchuk<sup>1</sup>, Yu.N. Fedulayev<sup>1</sup>, I.V. Zhbanov<sup>3</sup>, V.A. Perevertov<sup>3</sup>, I.V. Kovtyukh<sup>4</sup>, I.G. Nikitin<sup>1</sup>, E.V. Reznik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of the Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Central Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Now there is a relevant development of the new biomarkers capable to serve as the instrument of early diagnostics of a disease for the purpose of selection of a pharmacotherapy and further monitoring of its efficiency. Galektin-3 is the atypical representative of the family of galektin. Its participation in fibrosis, remodeling of heart, the immunologic answer and inflammatory reactions are shown. Prognostic value is discussed and diagnostic opportunities of Galektin-3 at CHF are widely studied and take root into clinical practice. Now a great deal of research devoted to the studying of Galektin-3, possibilities of its use as a biomarker at diagnostics, forecasting of outcomes and the choice of therapeutic strategy at other cardiovascular diseases has been conducted.

**Keywords:** galektin-3, biomarker, chronic heart failure, cardiovascular diseases, remodeling of a myocardium.

For citation: Aliyeva A.M., Baykova I.E., Kislyakov V.A., et al. Galactin-3: diagnostic and prognostic value in patients with chronic heart failure. Therapeutic Archive. 2019; 91 (9): 145–149. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000226

ГБ – гипертоническая болезнь  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
КДО – конечный диастолический объем  
ЛЖ – левый желудочек  
САД – систолическое артериальное давление  
СД – сахарный диабет

СН – сердечная недостаточность  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ФВ – фракция выброса  
ФК – функциональный класс  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
NT-proBNP - предшественник мозгового натрийуретического пептида

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее тяжелых, прогностически неблагоприятных состояний, которое часто сопровождается инвалидизацией пациента, требует пожизненной терапии [1]. Распространенность ХСН в различных регионах России колеблется от 7 до 10% [2]. Доля пациентов с ХСН I–IV функционального класса (ФК) увеличилась с 4,9% (1998 г.) до 8,8% (2014 г.) в репрезентативной выборке европейской части Российской Федерации [2]. Более значимо возросла доля пациентов с тяжелой (III–IV ФК) ХСН: с 1,2 до 4,1% [2].

ХСН является сложным нейрогуморальным синдромом, проявляющимся различными симптомами нарушения гемодинамики, обусловленным сердечной дисфункцией, которая в свою очередь является следствием повреждения миокарда и процессов ремоделирования [3]. Повреждение миокарда запускает серию иммуновоспалительных реакций, ведущих к фиброзированию и как следствие ремоделированию миокарда. Сердечная недостаточность (СН) формируется в исходе многих распространенных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД) и др. [4]. Несмотря на существенный прогресс

в диагностике и лечении СН за последние годы, смертность от этой нозологии остается высокой [5]. Таким образом, совершенствование процессов прогнозирования и диагностики ХСН является важнейшей медицинской проблемой, имеющей еще и большую социальную значимость [4, 5].

В современном мире остается актуальным поиск и изучение новых биомаркеров, способных помочь ранней диагностике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), служить инструментом оценки эффективности терапии, являться прогностическим маркером возможных клинических исходов и значимым показателем в стратификации риска [6, 7]. Одним из перспективных и широко изучаемых показателей является галектин-3 [8]. Галектины – группа лектиновых белков, связывающих  $\beta$ -галактозиды через домен, узнающий углеводы [8]. Галектины могут быть локализованы как внутриклеточно (в цитоплазме и в ядре клетки), так и внеклеточно. Галектин-3 обнаружен в легких, желудке, кишечнике яичниках и матке [9, 10]. У человека обнаружены 11 из 15 известных галектинов. Галектин-3, так же известный как Мас-2, СВР-35, L29, представляет собой химерный белок, имеющий, с одной стороны, домен, узнающий углеводы, с другой – дополнительный домен, который может быть вовлечен в процесс олигомеризации [9, 10]. Молекулярная масса галектина-3 составляет 26 кДа. Функции, выполняемые галектином-3 зависят от его локализации в отношении клетки. Так, внутриклеточно расположенный галектин-3 является ингибитором апоптоза, тогда как внеклеточный галектин-3 может вызвать смерть клетки [8, 10]. Галектин-3 воздействует на иммунную систему, потенцируя воспалительные процессы и процессы фиброза, является маркером и медиатором процессов роста и пролиферации клеток [11, 12]. Весьма важным является то, что данный белок стимулирует активацию фибробластов и развитие фиброза в последующем за счет повышения активности коллагена и активации ростового фактора  $\beta$ . Данные

процессы играют существенную роль в патогенезе недостаточности кровообращения, так как приводят к развитию ремоделирования камер сердца и прогрессированию нарушений функции левого желудочка (ЛЖ) [13].

В настоящее время в мировой литературе накоплена достаточная информация о роли галектина-3 в развитии ХСН, прогрессировании фиброза предсердий, ремоделировании сердца. Доказано, что экспрессия галектина-3 незначительная или вовсе отсутствует у здоровых лиц и у больных при компенсированной СН, но, тем не менее, она повышается на пике развития фиброза и воспалительного ответа [12, 13]. Ряд клинических исследований продемонстрировал, что экспрессия галектина-3 увеличивается у пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ независимо от этиологии СН, что дало возможность позиционировать галектин-3 в качестве маркера ХСН [12, 14, 15].

Первые данные о роли галектина в организме человека представлены U.C. Sharma и соавт. [38]. При изучении биопсийного материала миокарда ЛЖ у больных с аортальным стенозом и с сохраненной или сниженной ФВ ЛЖ обнаружено увеличение активности биомаркера в миокарде у больных со сниженной фракцией изгнания ЛЖ [8, 13].

В последующем исследовании PRIDE продемонстрировано значимое увеличение концентрации галектина-3 у пациентов с острой СН по сравнению с группой контроля (9,2 нг/мл против 6,9 нг/мл,  $p < 0,001$ ). Оптимальным пороговым уровнем маркера для диагностики СН было 6,88 нг/мл, которое показало достаточно высокую чувствительность – 80%, но более низкой специфичность – 52%. Статистический многофакторный анализ показал, что предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) обладает более значимой диагностической способностью по сравнению с галектином-3. При этом не обнаружено достоверной корреляции между галектином-3 и ФК ХСН [14].

Согласно протоколу HF-ACTION концентрация галектина-3 связана с более высоким ФК, повышенным уровнем креатинина в крови, сниженными максимальными значениями потребления кислорода и более низким уровнем систолического артериального давления (САД) [15, 16].

Исследование Ю.В. Дуболозовой, в которое включены пациенты с СН с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ, показало, что концентрация галектина-3 в крови имеет статистически достоверную корреляцию с параметрами, характеризующими инотропную функцию ЛЖ ( $p < 0,05$ ) [17].

Большое проспективное рандомизированное многоцентровое клиническое исследование в параллельных группах по изучению маркеров СН у больных проведено с 2000 по 2006 г. в Голландии [18]. В нем приняли участие 232 пациента с СН III–IV ФК по классификации NYHA, возраст которых составлял  $71 \pm 10$  лет, из них 72% мужчины, средняя ФВ была 30,9%. Длительность наблюдения за больными достигала  $4 \pm 1,9$  года. Верхний предел уровня галектина-3 у здоровых людей был 17,7 нг/мл. Средний уровень галектина-3 в когорте больных составил  $18,6 \pm 7,8$  нг/мл, NT-proBNP – 253 пмоль/л (2140 пг/мл). Концентрации галектина-3 имели определенную зависимость от возраста, индекса массы тела и скорости клубочковой фильтрации ( $r = -0,619$ ;  $p < 0,001$ ). Также наблюдалась слабая корреляция со значениями NT-proBNP в плазме крови ( $r = 0,265$ ;

#### Сведения об авторах:

*Алиева Амина Магомедовна* – к.м.н., доцент каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

*Байкова Ирина Евгеньевна* – к.м.н., доцент каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

*Кисляков Владимир Аркадьевич* – к.м.н., доцент каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

*Гасанова Эльвина Тофиковна* – аспирант каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

*Алмазова Ильда Исмаиловна* – к.м.н., ассистент каф. терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

*Федулаев Юрий Николаевич* – д.м.н., зав. каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

*Жбанов Игорь Викторович* – д.м.н., проф., зав. отд-нием хирургического лечения ишемической болезни сердца ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского»

*Перевертов Вадим Анатольевич* – к.м.н., врач-кардиолог отд-ния хирургического лечения ишемической болезни сердца ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского»

*Ковтюх Ирина Владимировна* – зав. отд-нием кардиологии ЦКБ РАН  
*Никитин Игорь Геннадьевич* – д.м.н., зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

*Резник Елена Владимировна* – д.м.н., проф., каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

#### Контактная информация:

*Пинчук Татьяна Витальевна* – к.м.н., доцент каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, тел.: 8(916)174-78-74, e-mail: doktor2000@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7877-4407

$p < 0,001$ ). Заметим, что не удалось выявить связь между галектином-3 и ФВ, а также этиологией СН [19].

Согласно данным украинских ученых, обследовавших 100 пациентов с фибрилляцией предсердий, у лиц без клинического проявления СН уровень галектина-3 составил  $22,26 \pm 2,58$  нг/мл, а с признаками ХСН –  $42,90 \pm 4,18$  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. У пациентов с нормальной ФВ ЛЖ величина показателя в среднем составила  $25,46 \pm 2,48$  нг/мл, в то время как при сниженной инотропной функции сердца –  $44,05 \pm 7,14$  нг/мл, различия статистически достоверны ( $p < 0,0036$ ) [20].

Исследование DEAL-HF, включившее 232 пациента с ХСН NYHA III–IV ФК, выявило статистически достоверную корреляционную связь концентрации галектина-3 с возрастом и уровнем NT-proBNP, тогда как зависимости между показателями ФВ, происхождением СН и концентрацией данного маркера не обнаружено [21].

Согласно данным российских ученых, плазменное содержание галектина-3 у больных с обострением СН тесно связано с параметрами нитрозилирующего и окислительного стрессов как в диагностическом, так и патогенетическом аспекте и может быть использовано для оценки выраженности этих состояний у данной категории пациентов [22].

Тайваньские ученые исследовали связь концентраций галектина-3 в сыворотке крови с внеклеточными матричными белками – N-концевым предшественником пептида проколлагена III типа (PIIINP), матричной металлопротеиназой-2 (MMP-2), тканевым ингибитором металлопротеиназы I (TIMP-1) и N-концевым предшественником пептида проколлагена I типа (PINP), которые являются известными биомаркерами заболеваний сердца: коронарного атеросклероза, гипертрофической кардиомиопатии, СН [23–28]. Всего обследованы 106 больных с ХСН различных ФК по классификации NYHA. Обнаружена зависимость между галектином-3 и PIIINP, TIMP-1, MMP-2, а также ФК ХСН. Не найдено связи с полом, возрастом, курением и ФВ ЛЖ.

В исследовании R. V. Shah и соавт. проводилось сравнение концентраций галектина-3 в плазме крови с эхокардиографическими показателями у 115 пациентов с острой одышкой, поступивших в отделение интенсивной терапии [29]. В дальнейшем 76 из 115 больных поставлен диагноз острой декомпенсированной СН. По сравнению с пациентами без СН больные с декомпенсацией в среднем были старше, у них имелись более выраженное снижение функции почек, более высокие концентрации NT-proBNP и С-реактивного белка в крови, а также сниженный уровень гемоглобина. Выявлена прямая связь между концентрацией галектина-3 и возрастом, функцией почек, уровнем NT-proBNP и С-реактивного белка. В то же время уровень лектина крови не коррелировал ни с индексом массы тела, ни с САД или диастолическим артериальным давлением (ДАД). Кроме того, концентрация галектина-3 возрастала у пациентов с высоким давлением наполнения ЛЖ (повышение отношения E/Ea) и нарушением его расслабления в диастолу (уменьшенная скорость Ea). Уровень галектина-3 повышался также при снижении ФВ правого желудочка и нарушении работы митрального или трикуспидального клапанов.

### Галектин-3 – биомаркер в диагностике и контроле эффективности терапии СН

Прогностическое значение галектина-3 изучалось в исследовании, опубликованном в 2013 г. D. J. Lok и соавт. [30]. В исследование включено 240 пациентов с СН III и IV ФК по NYHA. Пациентов наблюдали в течение  $8,7 \pm 1$  год, сред-

ний возраст составил  $71 \pm 0,6$  года, 73% пациентов составляли мужчины. Измерялись уровни циркуляции NT-proBNP и галектина-3. Серийную эхокардиографию проводили исходно и через 3 мес. При начальном обследовании средний конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ составлял 267 мл. Пациенты, у которых КДО ЛЖ снижался со временем, имели исходно значительно более низкие уровни галектина-3 по сравнению с пациентами, у которых КДО ЛЖ был стабильным или повышался ( $14,7$  нг/мл против  $17,9$  нг/мл против  $19,0$  нг/мл,  $p = 0,004$ ), тогда как существенных различий в уровнях NT-proBNP не наблюдалось ( $p = 0,33$ ). Анализ полученных показателей выявил, что уровни галектина-3 были положительно коррелированы с изменениями КДО ЛЖ ( $p = 0,007$ ). Кроме того, галектин-3 был значимым предиктором смертности при длительном наблюдении ( $p = 0,001$ ). Объединенный анализ 3 когортных исследований (COACH, PRIDE, UMDH-23258) также указывает на значимую прогностическую ценность галектина-3 при СН [31]. Общее количество пациентов составило 902 человека (COACH,  $n = 592$ ; PRIDE,  $n = 181$ ; UMD H-23258,  $n = 129$ ) с ХСН. Пациенты с концентрацией галектина-3 более  $17,8$  нг/мл, как правило, были повторно госпитализированы в течение 4 мес наблюдения. Даже после корректировки с учетом функции почек, а также уровней BNP, галектин-3 сохранял свое значение как независимый прогностический фактор повторных госпитализаций пациентов с СН. В исследовании PREVEND исследовали взаимосвязи между уровнями галектина-3, демографическими характеристиками и факторами риска ССЗ. Также определяли его прогностическую ценность в отношении смертности от всех причин, ССЗ и рака. В исследование включено 7968 пациентов из общей популяции, которых наблюдали в течение 10 лет. Средний возраст наблюдаемых составлял  $50 \pm 13$  лет, среднее артериальное давление  $129/74$  мм рт. ст., средний уровень холестерина составлял  $5,7 \pm 1,1$  ммоль/л, а средний показатель галектина-3 –  $10,9$  нг/мл. Плазменная концентрация галектина-3 оценена в начале исследования. Уровни галектина-3 коррелировали с широким спектром факторов риска ССЗ, включая артериальное давление, сывороточные липиды, индекс массы тела, функцию почек и NT-proBNP ( $p < 0,0001$ ). Согласно результатам уровни галектина-3 коррелировали с возрастом. Средний уровень галектина-3 был выше у женщин. При этом корреляция уровня галектина-3 с факторами риска ССЗ у женщин была более выражена. Исходное значение галектина-3 являлось независимым фактором смертности от всех причин в общей популяции [32].

Плазменный галектин-3 измерялся на исходном уровне и через 3 мес у пациентов, включенных в исследование CORONA [33]. Целью данного исследования была оценка эффективности применения розувастатина у пациентов с систолической СН ишемического генеза со сниженной ФВ. Количество включенных в исследование пациентов составило 1329 человек. Уровень галектина-3 измерялся исходно и через 3 мес наблюдения и он был разделен на низкий ( $< 17,8$  нг/мл) и высокий ( $> 17,8$  нг/мл). Впоследствии пациенты были сгруппированы по динамике уровня галектина-3 следующим образом: (1) от низкого к низкому (low-to-low); (2) от высокого к низкому (high-to-low); (3) от низкого к высокому (low-to-high); (4) от высокого к высокому (high-to-high). Также пациенты были разделены по процентному изменению уровня галектина-3: 1)  $> 15\%$  увеличение уровня галектина-3 с течением времени; 2) снижение до  $15\%$ ; 3) уровень галектина-3 находится в пределах базового уровня  $+ 15\%$ . Пациенты, классифицированные в категорию «low-to-high» по уровню галектина-3, имели значительно худший прогноз в отношении смертности от всех причин

и госпитализации в связи с СН по сравнению с категорией «low-to-low». И, наоборот, в группе пациентов с high-to-low динамикой галектина-3 отмечалось снижение показателей смертности от всех причин и случаев госпитализации в сравнении с пациентами с high-to-high динамикой галектина-3. Кроме того, 15% увеличение уровня галектина-3 от исходного значительно увеличивало риск смерти и госпитализации в связи с СН на 50% по сравнению с пациентами, имевшими стабильные уровни галектина-3. Таким образом, увеличение уровня галектина-3 с течением времени связано со значительно большей частотой госпитализаций и смертности по сравнению со стабильными или уменьшающимися уровнями галектина-3 [33]. Однако при коррекции анализа по уровню BNP прогностическая ценность галектина-3 значительно снижалась [35].

В исследование Val-HeFT включено 5010 пациентов, страдающих ХСН II, III и IV ФК по NYHA с нормальной и сниженной ФВ ЛЖ. Уровень галектина-3 исследовался у 1650 пациентов из 5010. Пробы брались исходно, через 4 мес (количество проб составило 1346) и через 12 мес (количество проб 1097). Эффективность терапии валсартаном оценивалась у больных как с низкой, так и с высокой концентрацией галектина-3 в плазме крови. Показатели галектина-3 исходно варьировали от 4,8 до 53 нг/мл. При проведении анализа исходный уровень галектина-3 не был связан с рисками смертности от всех причин или госпитализацией в связи с СН. Однако когда исследовали динамику галектина-3 с течением времени, увеличение его уровня в течение 4 мес было независимо и значительно связано с рисками последующей смертности от всех причин и госпитализаций в связи с СН, даже после коррекции с учетом скорости клубочковой фильтрации и NT-proBNP (на каждые 1 нг/мл увеличения галектина-3 наблюдалось связанное с этим повышение риска смерти на 2,9%, первичных конечных точек на 2,1%, а также госпитализаций по поводу СН на 2,2%). Выявлена прямая зависимость ( $p=0,03$ ) между исходным уровнем галектина-3 и эффектом валсартана на частоту госпитализаций по причине СН. Валсартан значительно сократил частоту госпитализаций (на 44%) у пациентов с уровнями галектина-3 ниже среднего (16,2 нг/мл), у пациентов с уровнями выше медианы – терапия валсартаном не влияла на частоту госпитализаций [35].

В исследовании CARE-HF оценивались эффекты ресинхронизирующей терапии у больных с СН III–IV ФК по NYHA с признаками систолической дисфункции ЛЖ и диссинхронией миокарда, которая выявлялась при эхокардиографии. Значения галектина-3 в плазме крови определялись в подгруппе пациентов в начале и через 3 и 18 мес наблюдения. Согласно полученным результатам исследования начальный уровень галектина-3 находился в прямой корреляции с показателями смертности и госпитализации по причине СН. Значения галектина-3 в плазме крови больше 30 нг/мл повышали риск наступления конечных точек (смерти и госпитализации по причине СН) в 2,05 раза. Однако корреляции между уровнем галектина-3 и ответом на применение ресинхронизирующей терапии не выявлено. Таким образом, увеличение галектина-3 коррелировало с неблагоприятными долгосрочными сердечно-сосудистыми исходами, но не предсказывало эффективность ресинхронизирующей терапии [36].

Связь между галектином-3 и долгосрочными клиническими исходами у пациентов с амбулаторной СН исследовалась также в подгруппе из 895 пациентов, которые были включены в исследование HF-ACTION. В исследование включались больные, имеющие II–IV ФК по NYHA, ФВ ЛЖ <35%. Повышенная плазменная концентрация галектина-3 ассоциировалась с другими проявлениями тяжести СН, такими как более высокий ФК по NYHA, повышенный уровень креатинина в плазме, низкий уровень потребления кислорода и низкое САД, высокий уровень NT-proBNP. При группировке пациентов в соответствии с уровнями галектина-3 и NT-proBNP дискордантность между показателями отмечалась у 36% пациентов. В некорректированном анализе выявлялась значимая зависимость между повышенными уровнями галектина-3 и частотой госпитализаций по причине СН (повышение риска=1,14 на 3 нг/мл увеличения галектина-3,  $p<0,0001$ ). При многофакторном анализе прогностическое значение галектина-3 значительно ослаблялось включением NT-proBNP [15].

Представляет интерес исследование, опубликованное А. Bayes-Genis и соавт., целью которого являлось сравнение прогностической значимости стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2 (ST2) и галектина-3 для стратификации риска ХСН. Это исследование включало 876 пациентов (средний возраст 70 лет, средняя ФВ ЛЖ 34%). Конечными точками были 5-летняя смертность от всех причин и ССЗ, а также госпитализации по поводу всех причин, а также СН. Оба биомаркера продемонстрировали свою прогностическую значимость в отношении всех конечных точек, однако многофакторный анализ показал превосходство ST2 над галектином-3 при стратификации риска у больных ХСН. Прогностическое значение галектина-3 было незначимым [37].

## Заключение

Исследования в области изучения новых биологических маркеров должны помочь в ранней диагностике и подборе более эффективной терапии пациентов с сердечно-сосудистой патологией. В современном мире применение биомаркеров с целью идентификации пациентов основательно заняло свое место в онкологической практике, однако применение биологических маркеров в области сердечно-сосудистой патологии прибывает в состоянии раннего развития. Что касается биомаркера галектина-3, то в настоящее время проведено большое количество исследований, которые подтверждают возможность применения его в качестве биомаркера СН.

Таким образом, прогностическая ценность и диагностические возможности галектина-3 при СН широко изучены и внедряются в клиническую практику. В настоящее время проводится большое количество исследований, посвященных изучению роли галектина-3, возможности использования его как биомаркера при диагностике, прогнозировании исходов, выбора терапевтической стратегии при других ССЗ.

## Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (№ госрегистрации НИРАААА-А18-118040390145-2).

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010:336 [Ageev FT, Arutyunov GP, Belenkov YuN, etc. Chronic heart failure. Moscow: GEOTAR-Media, 2010:336 (In Russ.)].
2. Сергеева Е.М., Малишевский М.В., Васина А.А., Мищенко Т.А., Кузьмина Ю.С., Раемгулов Р.А. Лечение хронической сердечной недостаточности в первичном звене муниципального здравоохранения в г. Тюмени. *Медицинская наука и образование Урала*. 2015;16(4):32-4 [Sergeeva EM, Malishevskiy MV, Vasina AA, Mishchenko TA, Kuzmina YuS, Raemgulov RA. Treatment of chronic heart failure in the primary link of municipal health care in Tyumen. *Medical Science and Education of Ural*. 2015;16(4):32-4].

- enko TA, Kuzmina YuS, Raemgulov RA. Treatment of chronic heart failure in primary health care in Tyumen. *Medical science and education of the Urals*. 2015;16(4):32-4 (In Russ.).
3. Кириллова В.В. Ремоделирование миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий при хронической сердечной недостаточности. *Трансляционная медицина*. 2018;5(2):15-21 [Kirillova VV. Remodeling of a myocardium at patients with fibrillation of auricles at a chronic heart failure. *Transmitting medicine*. 2018;5(2):15-21 (In Russ.)]. doi:10.18705/2311-4495-2018-5-2-15-21
  4. Мареев В.Ю. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Общество специалистов по сердечной недостаточности. М., 2016:92 [Mareev VYu, et al. Clinical recommendations for Chronic heart failure (CHF). Society for Heart Failure Specialists. Moscow, 2016:92 (In Russ.)].
  5. Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
  6. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(1):1-20. doi:10.1016/j.jchf.2012.10.002
  7. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., Жбанов И.В., Никитин И.Г. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Архивъ внутренней медицины*. 2018;8(5):333-45 [Aliyeva AM, Reznik EV, Gasanova ET, Zhananov IV, Nikitin IG. Clinical value of definition of biomarkers of a blood at patients with a chronic heart failure. *Archive of internal medicine*. 2018;8(5):333-45 (In Russ.)]. doi:10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
  8. Агеев Ф.Т., Азизова А.Г. Галектин-3 – новый биохимический маркер сердечной недостаточности. *Сердечная Недостаточность*. 2011;12(2):108-14 [Ageev FT, Azizova AG. Galectin-3 – a new biochemical marker of a heart failure. *J Heart Failure*. 2011;12(2):108-14 (In Russ.)].
  9. Драпкина О.М., Деева Т.А. Галектин-3 – биомаркер фиброза у пациентов с метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(9):96-102 [Drapkina OM, Deyeva TA. Galectin-3 – a fibrosis biomarker at patients with a metabolic syndrome. *Russian cardiologic journal*. 2015;(9):96-102 (In Russ.)]. doi:10.15829/1560-4071-2015-9-96-102
  10. Kramer F. Galectin-3: clinical utility and prognostic value in patients with heart failure. *Research Reports in Clinical Cardiology*. 2013;4:13-2. doi:10.2147/rrcc.s28562
  11. de Filippi CR, Felker GM. Galectin-3 in heart failure-linking fibrosis, remodeling, and progression. *US Cardiology*. 2010;7(1):67-70. doi:10.15420/ucr.2010.6.2.33
  12. Billebeu G, Vodovar N, et al. Effects of a cardiac rehabilitation programme on plasma cardiac biomarkers in patients with chronic heart failure. *Cohen-Solal A. Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(11):1127-35. doi:10.1177/2047487317705488
  13. Гямджян К.А. Роль галектина-3 в диагностике и контроле за лечением пациентов с хронической сердечной недостаточностью, сопоставление с NT-PROBNP: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2017:120 с. [Gyamyagyan KA. The role of galectin-3 in the diagnosis and control of treatment of patients with chronic heart failure, comparison with NT-PROBNP: Thesis for the degree of candidate of medical Sciences. Moscow, 2017:120 p (In Russ.)].
  14. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal ProBNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiology*. 2005;95(8):948-54. doi:10.1016/j.amjcard.2005.04.011
  15. Felker G, Fiuzat M, Shaw M, et al. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure results from the HF-ACTION study. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5(1):72-8. doi:10.1161/circheartfailure.111.963637
  16. Felker G, Whellan D, Kraus W, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and exercise capacity in chronic heart failure: Data from the Heart Failure and a Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) study. *Am Heart J*. 2009;158. doi:10.1016/j.ahj.2009.07.011
  17. Дуболазова Ю.В., Драпкина О.М. Применение галектина-3 и NT-PROBNP в качестве биомаркеров декомпенсированной сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(1):95-101 [Dubolazova YV, Drapkina OM. Application of galectin-3 and NT-PROBNP as biomarkers of decompensated heart failure. *Russian cardiology journal*. 2017;(1):95-101 (In Russ.)]. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-95-101
  18. Nachtigal M, Ghaffar A, Mayer EP. Galectin-3 gene inactivation reduces atherosclerotic lesions and adventitial inflammation in apo E-deficient mice. *Am J Pathol*. 2008;172:247-55. doi:10.2353/ajpath.2008.070348
  19. Лакомкин С.В., Скворцов А.А., Горюнова Т.В., Масенкова В.П., Терещенко С.Н. Галектин-3 – новый маркер диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2012;(3):45-52 [Lakomkin SV, Skvortsov AA, Goryunova TV, Masenko VP, Tereshchenko SN. Galectin-3 – a new marker of diagnostics and the forecast of a chronic heart failure. *Cardiology*. 2012;(3): 45-52 (In Russ.)].
  20. Целуйко З.С., Вашихидзе Т.В., Мотылевская Н.А., Ополонская В.И. Галектин-3 у больных с фибрилляцией предсердий. *Украинский кардиологический журнал*. 2012;(3):45-9 [Tseluyko ZS, Vashakidze TV, Motylevskaya NA, Opolonskaya VI. Galectin-3 at patients with fibrillation of auricles. *The Ukrainian cardiologic journal*. 2012;(3):45-9 (In Russ.)].
  21. Lok DJA, Van Der Meer P, de la Porte PWB-A, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society*. 2010;99(5):323-8. doi:10.1007/s00392-010-0125-y
  22. Шукин Ю. В., Березин И.И., Медведева Е.А., Селезнев Е.И., Дьячков В.А. О значении галектина-3 как маркера и медиатора эндогенного воспаления и окислительно-нитрозилирующего стресса у больных хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2013;2(100):45-9 [Shukin YuV, Seleznev EI, Berezin EE, Medvedeva EA, Djachkov VA. The connection of plasma galectin-3 with contents of markers of oxidative and nitrosylate stresses of patients with chronic heart failure. *Russ J Cardiol*. 2013;2(100):45-9 (In Russ.)]. doi:10.15829/1560-4071-2013-2-45-9
  23. Lin YH, Ho YL, Wang TD, et al. The relation of amino-terminal propeptide of type III procollagen and severity of coronary artery disease in patients without myocardial infarction or hibernation. *Clin Biochem*. 2006;39:861-6. doi:10.1016/j.clinbiochem.2006.05.017
  24. Lin YH, Shiau YC, Yen RF, et al. The relation between myocardial cyclic variation of integrated backscatter and serum concentrations of procollagen propeptides in hypertensive patients. *Ultrasound Med Biol*. 2004;30:885-91. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2004.04.007
  25. Lombardi R, Betocchi S, Losi MA, et al. Myocardial collagen turnover in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2003;108:1455-60. doi:10.1161/01.cir.0000090687.97972.10
  26. Rossi A, Cicoira M, Golia G, et al. Amino-terminal propeptide of type III procollagen is associated with restrictive mitral filling pattern in patients with dilated cardiomyopathy: a possible link between diastolic dysfunction and prognosis. *Heart*. 2004;90:650-4. doi:10.1136/hrt.2002.005371
  27. Cicoira M, Rossi A, Bonapace S, et al. Independent and additional prognostic value of aminoterminal propeptide of type III procollagen circulating levels in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2004;10:403-11. doi:10.1016/j.cardfail.2004.01.010
  28. Zannad F, Alla F, Dousset B, et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Rales Investigators. Circulation*. 2000;102:2700-6. doi:10.1161/01.cir.102.22.2700
  29. Ravi V, Shah, Annabel A, Chen-Tournoux, Michael H, Picard, et al. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *European journal of heart failure journal of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology*. 2010;12(8):826-32. doi:10.1093/eurjhf/hfq091
  30. Lok DJ, Lok SI, Bruggink-André de la Porte PW, Badings E, Lipsic E, van Wijngaarden J, et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2013;102:103-10. doi:10.1007/s00392-012-0500-y
  31. Meijers WC, Januzzi JL, de Filippi C, Adourian AS, Shah SJ, van Veldhuisen DJ, et al. Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: a pooled analysis of 3 clinical trials. *Am Heart J*. 2014;167:853-60. doi:10.1016/j.ahj.2014.02.011
  32. de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in general population. *J Intern Med*. 2012;272(1):55-64. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02476.x
  33. Rogier A van der Velde, Gullestad L, Ueland T, Aukrust P, Guo Y, Adourian A, et al. Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH. *Circ Heart Fail*. 2013;6:219-26. doi:10.1161/circheartfailure.112.000129
  34. Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J, Nymo SH, Hulthe J, Muntendam P, McMurray JJ, Wikstrand J, Aukrust P, et al. The predictive value of galectin-3 for mortality and cardiovascular events in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Am Heart J*. 2012 Dec;164(6):878-83. doi:10.1016/j.ahj.2012.08.021
  35. Inder S, Anand, Rector TS, Kuskowski M, Adourian A, Muntendam P, Cohn JN. Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(5):511-8. doi:10.1093/eurjhf/hfs205
  36. Lopez-Andres N, Rossignol P, Iraqi W, et al. Association of galectin3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction and dyssynchrony: insights from CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail*. 2012 Jan;14(1):74-81. doi:10.1093/eurjhf/hfr151
  37. Bayes-Genis A, de Antonio M, Vila J, Peñafiel J, Galán A., Barallat J., et al. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jan 21;63(2):158-66. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.087
  38. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004 Nov 9;110(19):3121-8. Epub 2004 Nov 9.

Поступила 31.01.2019