

Галектин-3 — новый биомаркер хронической сердечной недостаточности

⇨ М.Л. Максимов¹, К.А. Гямджян¹, В.Г. Кулес¹, О.А. Горошко²

¹ Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней
Первого Московского государственного медицинского университета
им. И.М. Сеченова, Москва

² Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва

В статье представлен обзор результатов исследований, в которых производилось определение галектина-3 в качестве биомаркера хронической сердечной недостаточности. Также приведены данные экспериментальных исследований по оценке галектина-3 в аспекте сердечной недостаточности в условиях *in vitro* и *in vivo*.

Ключевые слова: галектин-3, хроническая сердечная недостаточность, мониторинг эффективности терапии, прогноз заболевания, стратификация риска.

В настоящее время является актуальным поиск и изучение новых биологических маркеров **хронической сердечной недостаточности (ХСН)**, которые могут быть полезным инструментом контроля эффективности фармакотерапии (персонализированной медицины), ранней диагностики заболевания, прогноза его клинических исходов и играть важную роль в стратификации риска пациентов. На сегодняшний день в клинической практике широко используется всего лишь один биомаркер ХСН — мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide (BNP)). Последний выделяется кардиомиоцитами желудочков в виде прогормона и уже в кровотоке расщепляется на С-фрагмент (собственно BNP) и неактивный N-фрагмент (N-концевой фрагмент предшественника BNP или NT-proBNP) в соотношении 1 : 1 [1–4]. Определение уровня BNP и NT-proBNP используется для скрининга бессимптомной дисфункции желудочков сердца, диагностики и прогноза ХСН, оценки эффективности терапии. Однако

уровень BNP и NT-proBNP обладает достаточно большим межиндивидуальным разбросом значений и зависит от пола (у женщин содержание выше, чем у мужчин), возраста (содержание выше у пожилых людей), массы тела (при повышении массы тела уменьшается уровень гормона), наличия в анамнезе почечной недостаточности и мерцательной аритмии (содержание гормонов возрастает) [4, 5]. В связи с этим представляется актуальным поиск новых биомаркеров ХСН, способных возместить указанные недостатки.

Галектин-3 принадлежит к семейству β-галактозидсвязывающих протеинов. Благодаря наличию в своей структуре коллагеноподобного домена галектин связывается с широким спектром протеинов экстрацеллюлярного матрикса, таких как тенасцин, фибронектин и ламинин. Галектин-3 экспрессируется многими клетками, включая нейтрофилы, макрофаги, лаброциты, фибробласты и остеокласты; он обнаружен в легких, желудке, кишечнике, матке и яичниках [6, 7].

Галектин-3 обладает многочисленными аутокринными и паракринными свойства-

Контактная информация: Максимов Максим Леонидович, maksim_maksimov@mail.ru

ми. Он ответственен за активацию нейтрофилов, лаброцитов и Т-лимфоцитов, регуляцию клеток адгезии, запуск апоптоза и ангиогенеза. В зависимости от типа клеток и баланса между экстрацеллюлярным и интрацеллюлярным содержанием галектин-3 способен как ингибировать, так и индуцировать рост и дифференциацию клеток [8]. Галектин-3 также играет важную роль в защите организма от патогенов. Он усиливает провоспалительные сигналы, обладая хемотаксическими свойствами по отношению к макрофагам и моноцитам, индуцирует адгезию нейтрофилов и высвобождение провоспалительных факторов лейкоцитов и лаброцитов, участвует в фагоцитозе [9].

Галектин-3 практически не обнаруживается в кардиомиоцитах, тогда как фибробласты миокарда экспрессируют его высокие уровни [10]. В недавних исследованиях В. Schroen et al. обнаружили выраженную экспрессию рецепторов галектина-3 матричной РНК на модели артериальной гипертензии у крыс [11]. В последующих исследованиях авторы обнаружили повышенный уровень миокардиального галектина-3 у животных с прогрессирующей сердечной недостаточностью. Ученые также наблюдали отложение коллагена и ремоделирование миокарда в ответ на введение галектина-3 в полость перикарда [10]. В дополнение к вышесказанному последние исследования иллюстрируют роль галектина-3 в качестве медиатора васкулярного фиброза, индуцированного альдостероном [12]. Показано дозозависимое нарастание экспрессии галектина-3 в культуре гладкомышечных клеток сосудов крыс в ответ на введение альдостерона в течение 24 ч. Гиперэкспрессия галектина-3, в свою очередь, в 1,6 раза повышала степень отложения коллагена I типа в этих клетках.

Таким образом, данные экспериментальных исследований, полученные с помощью применения различных моделей **сердечно-сосудистых заболеваний** (ССЗ), свидетельствуют о возможной биомаркерной функ-

ции галектина-3, являющегося индуктором фиброза и ремоделирования миокарда [13].

В последние годы опубликовано значительное количество клинических исследований, посвященных оценке галектина-3 как биомаркера ССЗ. Данные исследования подразделяются на 4 группы: 1) определяющие диагностическую ценность плазменной/сывороточной концентрации галектина-3; 2) изучающие стратификацию риска с целью назначения адекватной терапии; 3) мониторирующие ответ на назначенную терапию; 4) прогнозирующие кратко- и долгосрочную заболеваемость и смертность.

Диагностическая ценность галектина-3

В 2006 г. R.R. van Kimmenade et al. провели исследование по изучению диагностической роли нового биомаркера галектина-3 у пациентов с острой **сердечной недостаточностью** (СН). В исследование были включены 599 пациентов с одышкой и другими симптомами острой СН. У всех пациентов определяли уровень галектина-3 и NT-proBNP плазмы крови. В результате исследования было показано отсутствие корреляции уровня галектина-3 с тяжестью состояния пациента по NYHA (New York Heart Association). Для галектина-3 была характерна более низкая диагностическая специфичность и чувствительность для диагностики СН в сравнении с NT-proBNP (анализ ROC-кривых NT-proBNP и галектина-3: 0,94 ($p < 0,0001$) и 0,72 ($p < 0,0001$) соответственно). Более того, не отмечалось статистически значимой разницы между медианами концентраций галектина-3 у пациентов с СН ишемического и неишемического генеза, а также систолического и несистолического происхождения [14].

Представляет интерес исследование Ю.В. Дуболазовой, включившее 60 пациентов с СН с сохранной и сниженной **фракцией выброса левого желудочка** (ФВ ЛЖ), согласно результатам которого уровень галектина-3 в сыворотке крови больных с

СН с сохранной ФВ достоверно превышал таковой у пациентов с СН со сниженной ФВ и имел достоверную корреляцию с ФВ ЛЖ ($p < 0,05$). Эти данные могут свидетельствовать о более выраженном фиброзе миокарда у больных с СН со сниженной ФВ, приводящем к прогрессированию диастолической дисфункции ЛЖ. Автор считает целесообразным однократно определять уровень галектина-3, тогда как совместное определение уровня NT-proBNP и галектина-3 в сыворотке крови помогает установить тип СН, уточнить тяжесть ее течения, оценить эффективность проводимой терапии, прогноз больного и риск развития у него неблагоприятного исхода [15].

Стратификация риска

Плазменные концентрации галектина-3 определялись у лиц с ХСН в субпопуляции пациентов исследования CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) [16]. Целью данного исследования являлась оценка эффективности применения розувастатина у пациентов с систолической СН ишемического генеза с низким уровнем галектина-3 плазмы крови. Плазменная концентрация галектина-3 определялась у 1492 пациентов, у 411 из которых в течение 33 мес наблюдения были зафиксированы случаи нефатального инсульта, инфаркта миокарда или смерти от сердечно-сосудистых причин. Несмотря на то что терапия розувастатином в целом не снижала частоту первичных конечных точек, у пациентов с уровнем галектина-3 плазмы крови ниже среднего или равным ему отмечалось снижение частоты событий на 30,4% в сравнении с пациентами той же группы, получавшими плацебо ($p = 0,019$) [17]. Интересно отметить, что у пациентов с уровнем галектина-3 ниже среднего или равного ему и NT-proBNP ниже 102,7 пмоль/л, получавших розувастатин, наблюдалась статистически достоверно более низкая частота сердечно-сосудистых событий (относительный риск 0,33, дове-

рительный интервал 0,16–0,67; $p = 0,002$). И наоборот, у пациентов с плазменной концентрацией галектина-3 выше среднего уровня терапия розувастатином была менее эффективна [16].

В подисследовании, включившем около 30% пациентов, принявших участие в крупном исследовании Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial), эффективность терапии валсартаном оценивалась у пациентов как с низким, так и с высоким уровнем галектина-3 плазмы крови [18, 19]. У пациентов с низким уровнем галектина-3 валсартан, подобно розувастатину, способствовал значительному снижению частоты госпитализаций по поводу ХСН, тогда как у пациентов с высоким уровнем галектина-3 терапия валсартаном была неэффективна.

Несмотря на то что данные, полученные в результате исследований CORONA и Val-HeFT, крайне важны для дальнейшего понимания роли галектина-3 как биомаркера ССЗ, они до сих пор не нашли своего применения в клинической практике. В связи с этим представляется необходимым проведение дополнительных исследований, целью которых будет как оценка влияния фармакотерапии на уровень галектина-3 плазмы крови, так и ценность этого протеина для стратификации риска и прогнозирования клинических исходов ССЗ.

Мониторинг эффективности терапии

Не менее важным аспектом является влияние проводимой фармакотерапии на уровень галектина-3 как биомаркера ССЗ. К сожалению, в большинстве опубликованных исследований определяли только исходный уровень галектина-3. Способность галектина-3 прогнозировать эффективность фармакотерапии изучалась в исследовании CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure), целью которого явилось изучение уровня галектина-3 плазмы крови при проведении сердечной ресинхронизирующей терапии. В исследовании было включено 260 пациентов

с ХСН III–IV функционального класса (ФК) по NYHA, период наблюдения составил 18 мес. Несмотря на положительную динамику клинического состояния пациентов в ответ на ресинхронизирующую терапию, значительного изменения уровня галектина-3 плазмы крови отмечено не было, в то время как уровень NT-proBNP отражал позитивный эффект проводимой терапии [20].

Наблюдения о неспособности галектина-3 отражать эффект проводимой терапии были недавно подтверждены результатами исследования DEAL-HF (Deventer-Alkmaar heart failure) [21]. В исследование было включено 182 пациента с ХСН III–IV ФК (NYHA). Корреляции между динамикой уровня галектина-3 плазмы крови в течение периода наблюдения 12 мес (через 3 и 12 мес), динамикой конечно-диастолического объема ЛЖ и параметрами ремоделирования ЛЖ отмечено не было.

Таким образом, согласно результатам перечисленных выше наблюдений, мы можем сделать заключение о том, что в настоящее время нет доказательств, подтверждающих ценность галектина-3 плазмы или сыворотки крови в качестве инструмента, позволяющего мониторировать эффективность терапии.

Прогностическая роль

Краткосрочная прогностическая ценность галектина-3 изучалась в исследовании PRIDE (The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department study) с участием 209 пациентов с острой одышкой, поступивших в отделение реанимации [16]. Уровень галектина-3 плазмы крови пациентов с острой СН был изначально высоким. В течение 60-дневного периода наблюдения рецидив острой СН отмечался у 29% пациентов (8% пациентов умерли). Площадь под ROC-кривой 60-дневной смертности и рецидива острой СН для галектина-3 составила 0,74 ($p < 0,0001$) в сравнении с 0,67 ($p < 0,009$) для NT-proBNP. На основании этих дан-

ных был определен прогностический показатель 60-дневной смертности для галектина-3, равный 9,42 нг/мл (чувствительность 75%, специфичность 56%). Общая частота смертности и рецидивов острой СН была наиболее высокой у пациентов с комбинацией высоких уровней как галектина-3, так и NT-proBNP [16]. Хотя диагностическая ценность NT-proBNP для СН превышала таковую у галектина-3, последний являлся более мощным предиктором краткосрочной смертности.

В исследовании CARE-HF оценивалось влияние галектина-3 на средний по сроку прогноз пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA с признаками систолической дисфункции ЛЖ и диссинхронией миокарда по данным эхокардиографии. Уровень галектина-3 плазмы крови определялся в начале и через 3 и 18 мес наблюдения. Согласно результатам исследования начальный уровень галектина-3 находился в прямой корреляции с показателями смертности и госпитализации по причине ХСН. Уровень галектина-3 плазмы крови >30 нг/мл повышал риск наступления конечных точек (смертности и госпитализации по причине ХСН) в 2,05 раза (относительный риск) [20].

Целью анализа в подгруппе исследования HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) явилось выявление корреляции между исходным уровнем галектина-3 плазмы и показателями общей смертности и госпитализации больных с ХСН и ФВЛЖ $<35\%$ [22]. Повышенная плазменная концентрация галектина-3 ассоциировалась с более высоким функциональным классом по NYHA, повышенным креатинином плазмы, низким максимальным уровнем потребления кислорода и более низким систолическим артериальным давлением. Представляет интерес отсутствие значимой корреляции между уровнями NT-proBNP и галектина-3 плазмы в данном исследовании. При группировке пациентов в соответствии с уровнем каждого из биомаркеров дискордантность между уровнями

галектина-3 и NT-proBNP отмечалась у 36% пациентов (292/815). Однако риск наступления конечных точек прогрессировал в следующей последовательности: низкий NT-proBNP/высокий галектин-3, высокий NT-proBNP/низкий галектин-3 и высокий NT-proBNP/высокий галектин-3 [22].

Прогностическая ценность галектина-3 была проанализирована в недавно опубликованном исследовании DEAL-HF, включившем 232 пациента с ХСН III–IV ФК (NYHA) [23]. За период наблюдения, составлявшего 6,5 лет, 42% пациентов умерли. Приблизительно у 50% пациентов уровень галектина-3 был выше верхней границы нормы (17,7 нг/мл). Плазменные концентрации галектина-3 статистически достоверно коррелировали с возрастом и уровнем NT-proBNP, тогда как зависимости между показателями ФВ ЛЖ, генеза СН и уровнем галектина-3 обнаружено не было. При анализе ROC-кривой галектина-3 по смертности площадь под кривой составила 0,612 ($p = 0,004$), что было сравнимо с показателем NT-proBNP (0,611). Даже после поправки по ковариатам возраста, пола, скорости клубочковой фильтрации и NT-proBNP галектин-3 оставался наиболее мощным предиктором смертности [23].

Результаты более длительного периода наблюдения пациентов в исследовании DEAL-HF ($8,7 \pm 1$ год) подтвердили и расширили понимание первичных результатов исследования [21]. Анализ кривых Каплана–Мейера выявил прямую зависимость уровня галектина-3 плазмы от показателя смертности в течение всего периода наблюдения. Определение уровня галектина-3 плазмы производились в начале исследования, через 3 и 6 мес. При повторном измерении уровня галектина-3 плазмы исследователями было обнаружено отсутствие зависимости между динамикой уровня галектина-3, показателями выживаемости и конечно-диастолическим объемом ЛЖ. Необходимо отметить, что плазменная концентрация галектина-3 в значительной степени ассоциировалась с

почечной дисфункцией, часто сопровождающей ХСН. Эти данные полностью соответствуют результатам исследования СОАСН, подтверждающим тот факт, что галектин-3 является не только кардиоспецифичным биомаркером [24]. Исходя из того, что прогностическая мощьность этого биомаркера может быть обусловлена почечной дисфункцией, любые заключения, основанные на плазменных уровнях галектина-3, должны всегда рассматриваться в контексте коморбидных состояний. Хотя авторы DEAL-HF считают, что галектин-3 может потенциально использоваться в качестве биомаркера у пациентов с ХСН, они не приводят четких рекомендаций к его применению в клинической практике [23].

В опубликованных недавно результатах исследования R.V. Shah et al., включившего 115 пациентов с острой декомпенсированной СН – субпопуляции исследования PRIDE, галектин-3 явился мощным предиктором четырехлетней смертности в мультивариантном анализе, включавшем показатели эхокардиографии. Относительный риск для пациентов с уровнем галектина-3 плазмы выше 14,97 нг/мл составил 5,5 [14, 25].

Корреляция между галектином-3 и факторами риска ССЗ, также как и его прогностическая мощьность для сердечно-сосудистой и общей смертности изучалась в крупной когорте исследования PREVEND (Prevention of Renal and Vascular END-stage Disease) [26]. В исследование было включено 7968 человек из общей популяции с периодом наблюдения около 10 лет. Таким образом, по числу включенных участников и продолжительности наблюдения данное испытание представляется самым крупным по изучению уровня галектина-3 в настоящее время. Плазменная концентрация галектина-3 была оценена в начале исследования. Согласно полученным результатам уровень галектина-3 коррелировал с возрастом; медиана уровня галектина-3 была выше у женщин; уровень галектина-3 коррелировал с такими факторами риска

ССЗ, как индекс массы тела, артериальное давление, липидный спектр и функция почек — данная корреляция была более выражена среди женщин. Исходный уровень галектина-3 являлся независимым предиктором общей смертности в общей популяции, но не онкологической или сердечно-сосудистой [26].

Обсуждение

Последние исследования в области биомаркеров позволяют найти новые пути к решению проблем ранней диагностики заболеваний, подбора наиболее эффективной терапии (персонализированная медицина), мониторинга ответа на вмешательство, исключению пациентов, у которых возможно развитие нежелательных побочных эффектов, и прогнозированию исхода. Биомаркеры, имеющие идентичные свойства как в моделях животных, так и у людей, могут служить связующим звеном между научными исследованиями и клиническими разработками.

Хотя исследования, приведенные в настоящем обзоре, являются частью более крупных испытаний, в общей сложности

изучение свойств галектина-3 было проведено с участием более 16900 пациентов. Это позволяет считать галектин-3 наиболее изученным сердечно-сосудистым биомаркером после мозгового натрийуретического пептида и NT-proBNP. Однако до настоящего времени остается неясной его практическая ценность и возможность применения в клинической практике. В то время как использование биомаркеров с целью идентификации пациентов прочно заняло свое место в повседневной онкологической практике, применение биомаркеров в области сердечно-сосудистых заболеваний только начинается. Таким образом, значительное количество исследований подтверждают возможность применения галектина-3 в качестве биомаркера сердечной недостаточности. Для выяснения возможности его применения в повседневной клинической практике и в процессе разработки новых лекарственных препаратов необходимо проведение дополнительных клинических исследований.

*Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru*

Galectin-3 as a New Biomarker of Chronic Heart Failure

M.L. Maksimov, K.A. Gyamdzhyan, V.G. Kukes, and O.A. Goroshko

The review summarizes the results of clinical trials that identified galectin-3 as a biomarker of chronic heart failure. The article also describes experimental studies in vitro and in vivo for galectin-3 with respect of heart failure.

Key words: galectin-3, chronic heart failure, therapy monitoring, cardiovascular prognosis, risk stratification.



Продолжается подписка на журнал непрерывного медицинского образования “Практическая пульмонология”

Журнал выходит 4 раза в год **вместо** журнала
“Атмосфера. Пульмонология и аллергология”.

Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” —
440 руб., на один номер — 220 руб.

Подписной индекс 81 166.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Льготную редакционную подписку на журнал можно оформить
на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51