

РОЛЬ ГАЛЕКТИНУ-3 У ХВОРИХ З СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНОСТЮ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ СИСТОЛІЧНОЮ ФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» (м. Харків)

Робота виконувалася відповідно до основного плану науково-дослідних робіт ДУ «Національний Інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», відділу клінічної фармакології та фармакотерапії і являє собою фрагмент теми «Встановити особливості застосування БАБ в лікуванні хворих з серцевою недостатністю в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на основі вивчення поліморфізму генів β -адренорецепторів», № держ. реєстрації 0113U001141.

Вступ. Серцева недостатність є однією з вагомих причин смертності і інвалідності, поширеність якої складає 1% -2% та витрат (1% -2%) на охорону здоров'я у західному світі. За результатами деяких досліджень доведено, що близько 50% всіх пацієнтів, що мають ознаки і симптоми серцевої недостатності (СН), страждають від СН зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (СНзСФ). [14, 18] Протягом останніх десятиріч питома вага хворих з СНзСФ у порівнянні з СН зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка (СНзнСФ) збільшилась, що свідчить про збільшення значущості даного захворювання. Пацієнти з СНзСФ, у порівнянні з пацієнтами з СНзнСФ, мають типовий фенотип, у більшості випадків це немолоді жінки із ожирінням [14, 18], у них частіше зустрічається гіпертензія і фібриляція передсердь. В цілому, із супутніх захворювань, за винятком ІХС, у таких пацієнтів часто зустрічаються цукровий діабет і порушення функції нирок [14, 15, 18]. Результати популяційних досліджень показали, що смертність висока, як у популяції пацієнтів із СНзСФ так і з СНзнСФ [13, 16]. При цьому, пацієнти із СНзСФ мають кращий прогноз.

Фармакологічне лікування СНзСФ є складною задачею, оскільки до теперішнього часу немає чіткого розуміння визначення даної нозології, етіологічних чинників, патофізіологічних механізмів розвитку і прогресування даного захворювання.

СНзСФ є синдромом з низкою основоположних етіологічних чинників та численних патофізіологічних змін, які обумовлюють розвиток гетерогенного захворювання. Основними патофізіологічними чинниками, які спричиняють розвиток захворювання є порушення розслаблення, збільшення жорсткості лівого шлуночка, дисфункція передсердь, хронотропна некомпетентність, перед- та посткапілярна легенева гіпертензія і підвищення жорсткості судин [10]. Широко описано слабовиражене запалення, накопичення екстрацелюлярного матриксу і

фіброз, які роблять вагомий внесок у розвиток порушення наповнення лівого шлуночка та є відмінною рисою даного захворювання. Така велика різноманітність фенотипового прояву робить маловірогідною успішність застосування єдиного фармакологічного терапевтичного підходу для всіх пацієнтів з СНзСФ. Таким чином, цілком очевидно, що існує явна клінічна необхідність кращого індивідуального фенотипування пацієнтів із СНзСФ, що забезпечить можливість застосування більш направленої й індивідуалізованого лікування. Як приклад, може служити більш висока ефективність застосування бета-блокаторів у пацієнтів із СНзСФ і синусовою тахікардією та їх небажаний вплив за наявності у пацієнта хронотропної некомпетентності. Це ж відноситься і до антифібротичної терапії, яка буде більш ефективною у пацієнтів, що мають активний профібротичний статус. Дане положення обумовлює необхідність пошуку і розробки нових ефективних діагностичних процедур і маркерів, які дозволять не тільки діагностувати наявне порушення, але також сприяти більш ефективному персоналізованому підходу до лікування даної категорії пацієнтів.

Одним з сучасних досягнень молекулярної біології і медицини є відкриття нового біомаркера галектина-3 (Гал-3). Це білок із молекулярною масою 26 кДа із групи галектинів (більше 10), що має структуру у вигляді тандемних повторів коротких амінокислотних послідовностей – N-кінцевий домен, пов'язаний з C-кінцевим вуглеводрозрізняючим доменом (близько 130 амінокислот). При цьому C-кінцевий домен відповідає за лектинову активність, а присутність N-кінцевого домену необхідна для повної біологічної активності Гал-3 [4,7,19].

Гал-3 знаходиться у клітинах різних тканин. Він локалізується в цитоплазмі, саркоплазматичному ретикулумі, ядрах і мітохондріях. Цитозольний пул Гал-3 при активації зміщується до плазматичної мембрани і інтегрується в пухирця для виділення із мембрани. Гал-3 бере участь у багатьох біологічних процесах, таких як зростання і проліферація клітин, апоптоз, ендогенне запалення, фіброз міокарду та ін. [2, 3, 5, 11].

Експресія Гал-3 пов'язана з фіброзом міокарду, рекомбінантний Гал-3 може викликати фіброз міокарду в експериментальних тварин. Факт про те, що ендогенний Гал-3 є причинним чинником розвитку фіброзу міокарду ще не до кінця встановлено[1]. І важливе відкриття того, що

N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролін (Ac-SDKP), природний протизапальний і антифібротичний пептид інгібує експресію Гал-3, що призводить до запобігання ремоделюванню серця і розвитку його дисфункції, забезпечує поштовх для подальшого дослідження ефективності цільової анти-галектинової терапії.

Крім того, результати досліджень, що проводяться в даний час, підтримують гіпотезу про те, що Гал-3 має вирішальне значення в ангіотензин-альдостероновому шляху, і призводить до затримки солі і води, ключового механізму, який може привести до розвитку СН. Так, наприклад, Calvier і співав. продемонстрували, що Гал-3 спонтанно експресується в гладком'язових клітинах судин і при його надмірній експресії збільшується синтез колагену типу I. Цей ефект залежить від мультимерізації Гал-3, тому що вплив робить тільки весь лектин в цілому, а не його відрізаний білок. Крім того, альдостерон збільшує експресію Гал-3 в культурі гладком'язових клітин судин і в оболонці аорти у щурів і мишей в експерименті. [8]

Таким чином, можемо очікувати, що у пацієнтів із СН і підвищеним рівнем Гал-3 терапія антагоністами альдостерону буде найбільш ефективною. Численні клінічні випробування вже встановили роль Гал-3 в прогнозуванні відповіді на лікування СН, зокрема, високі рівні Гал-3 є несприятливого прогнозу. Результати проведеного нещодавно ретроспективного аналізу дослідження CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) застосування розувастатину в пацієнтів із СН свідчать на користь того, що пацієнти із відносно низьким рівнем Гал-3 (< 19 нг/мл), вірогідно, виграють від терапії статинами. Результати клінічного дослідження PROTECT, що проводилося в Massachusetts General Hospital (MGH) [17] є ще одним доказом того, що підвищені рівні Гал-3 є предиктором несприятливого виходу у хворих із СН.

Крім того, вони припускають, що прогностична цінність цього неінвазивного маркера може бути підвищена при проведенні послідовних вимірювань протягом тривалого часу. В клінічному дослідженні, яке було нещодавно опубліковане онлайн в Європейському журналі серця, Shweta Motiwala і колеги показали, що у пацієнтів із стабільною серцевою недостатністю, у яких рівень Гал-3 в крові був більше 20 нг/мл, при повторних вимірюваннях через кожні три місяці відзначалося на 50% більше серцево-судинних подій, у тому числі незапланованих госпіталізацій з приводу серцевої недостатності, ніж у пацієнтів, у яких рівні Гал-3 були постійно нижчими 20 нг/мл. Крім того, результати цього дослідження, дані, якого були зібрані з понад 900 амбулаторних відвідувань, показали, що збільшення рівня Гал-3 вище порогового значення 20 нг/мл між амбулаторними відвідуваннями, а також приріст його більш, ніж на 15% в будь-який тримісячний інтервал, також прогностично асоціювалися з підвищеним ризиком розвитком несприятливих подій, у тому числі незапланованих госпіталізацій. [17] Таким чином, Гал-3

є причинним біомаркером та цінним прогностичним маркером, який сприяє розвитку СН. Це визначило іншу важливу гіпотезу, яка заслуговує подальшого вивчення.

Мета дослідження – вивчення рівня сироваткового Гал-3 у пацієнтів зі СНзСФ з цукровим діабетом та без нього.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 73 пацієнти з СНзСФ I–III ФК ішемічного генезу, ФВ ЛШ > 45%; (39 чоловіка і 34 жінок, середній вік – 60,1 ± 10,4 роки); 42 пацієнти з цукровим діабетом 2 типу (ЦД) та 31 – без діабету. Контрольну групу склали 11 практично здорових осіб. Групи були порівнянні за статтю і віком. Клінічна характеристика обстежених хворих наведена в **табл. 1**. Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Критеріями не включення в дослідження були: клапанні вади серця, нещодавні (до 10 діб) епізоди гострої СН, гострий коронарний синдром протягом попередніх 3 міс, запальні захворювання в стадії загострення, порушення функції щитоподібної залози, онкологічні захворювання. У сироватці крові методом ІФА визначали вміст галектину – 3 (Bender MedSystems, Австрія). За допомогою непрямого методу по концентрації імунореактивного інсуліну визначалась чутливість периферичних тканин до інсуліну, яку визначали в сироватці венозної крові вранці натщесерце методом ІФА з використанням набору реактивів «Insulin ELISA» («DRG Instruments GmbH», Німеччина). Для оцінки ступеня інсуліно-резистентності (IP) використовувався гомеостатический індекс IP (НОМА – IR), що розраховується за формулою: $НОМА - IR = \frac{\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкЕД/мл)}}{22,5}$. Ехокардіографічні параметри вимірювалися в М- і В- режимах за допомогою ультразвукового апарату Vivid 3 (Японія) з датчиком 2,5 MHz і розраховувалися згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства. Статистична обробка проводилася за допомогою статистичного пакету SPSS 17.0. Для оцінки характеру розподілу в сукупності за вибірковими даними використовували тест Колмогорова – Смирнова. При нормальному розподілі кількісні ознаки були представлені у вигляді «середнє арифметичне ± стандартне відхилення», для порівняння середніх двох вибірок використовували критерій Стьюдента. Отримані дані представлені у вигляді середніх значень та стандартного відхилення, а також у вигляді медіани і інтерквартильного розмаху (25 -й і 75 -й процентиля). При порівнянні трьох вибірок та більше використовували непараметричний критерій Краскела-Уолеса. Для встановлення взаємозв'язку кількісних ознак вибірових даних з сукупностей з нормальним розподілом або без нього застосовували багатфакторний кореляційний аналіз з використанням рангового коефіцієнта кореляції Спірмена (rs). Статистично значущими вважалися відмінності даних і кореляція між даними при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. У структурі хворих з СНзСФ по тяжкості стану переважали хворі II і III ФК (71,4% і 19,0% серед хворих без

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів, включених в дослідження

	Без цукрового діабету, n=42	З цукровим діабетом, n=31	p
Стать (чоловіки / жінки), n (%)	26 (61,9%)/16 (38,1%)	13 (38,7%)/18 (58,1%)	>0,05
Вік, роки (M±s)	60,40±9,99	64,52±7,36	>0,05
Гіпертонічна хвороба	40 (93%)	28 (93,3%)	>0,05
Наявність в анамнезі інфаркту міокарда	7 (16,7%)	6 (19,4%)	>0,05
Фібриляція передсердь	4 (9,5%)	4 (12,9%)	>0,05
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст. (M±s)	166,21±25,84	167,39±21,50	>0,05
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст. (M±s)	97,45±12,0	94,45±11,49	>0,05
ЧСС, в 1 хв (M±s)	75,50±12,35	73,6±12,22	>0,05
Індекс маси тіла, кг/м ² (M±s)	31,02±3,43	32,52±5,27	>0,05
6-хвилинний тест (M±s)	320,45±93,78	274,48±99,41	<0,05
ШОКС, бали (M±s)	2,52±0,7	3,60±1,19	<0,0001
ФК СН (M±s)	2,10±0,53	2,61±0,49	<0,0001
Фракція викиду лівого шлуночка, % (M±s)	59,50±4,46	59,68±4,13	>0,05
E/A (M±s)	0,87±0,19	0,96±0,33	>0,05

діабету та 38,7% і 61,3% у групі діабету відповідно), IV ФК діагностовано не було. Звертає на себе увагу мала кількість пацієнтів I ФК (9,5%), які були тільки серед хворих без діабету, що, вочевидь, відображає переважання вираженої серцевої недостатності серед госпітальної групи хворих. Майже у всіх хворих була гіпертонічна хвороба (93%). Зіставну частку в порівнюваних групах склали хворі з постійною формою фібриляції передсердь та хворі, які мають в анамнезі інфаркт міокарду. Індекс маси тіла у хворих на цукровий діабет був дещо більшим, ніж у хворих без діабету, але відмінності були недостовірними.

За віком, статтю, рівнем систолічного і діастолічного артеріального тиску, частотою серцевих скорочень, фракції викиду лівого шлуночка, індексом E/A групи не відрізнялися (табл. 1). У той же час, виявлено достовірне розходження між групами за сумою балів по ШОКС (p<0,0001), функціональному класу серцевої недостатності (p<0,001). Крім того, у пацієнтів без ЦД була суттєво довша дистанція 6-хвилинної ходи (p<0,05) (табл. 1).

Рівень інсуліну в сироватці крові пацієнтів з ІР перевищував (p<0,05) цей показник у групі хворих та у групі хворих із СН та ЦД (табл. 2). При аналізі розповсюдженості ІР у хворих з СНзСФ з ЦД та без

нього було виявлено високу розповсюдженість ІР у пацієнтів з відсутністю в анамнезі ЦД, яка склала 30 (71,4%) з 42. Більш того, кількість пацієнтів з ІР була дещо більша серед групи хворих без діабету (71,4% vs 64,5%), але ця відмінність не досягала статистичної значущості.

У хворих з СНзСФ без діабету рівні Гал-3 (3,13 [2,69; 3,65] пг / мл) були достовірно вищими, ніж у групі контролю (2,28 [2,18; 2,61] пг / мл) (p<0,0001). У хворих на діабет концентрація Гал-3 (2,88 [2,56; 3,52] пг / мл) була також більше, ніж у контрольній групі (p<0,006), але в той же час менше, ніж у хворих без діабету, але відмінності були не достовірними (табл. 2).

В цілому у пацієнтів з СНзСФ незалежно від наявності ЦД встановлена позитивна кореляція Гал-3 і систолічного артеріального тиску та негативна кореляція зі співвідношенням E/A (r=+0,37; p<0,05 й r=-0,37; p<0,05, відповідно). Це, можливо, обумовлено тим що до основних патогенетичних чинників, які сприяють розвитку діастолічної дисфункції, відносять фіброз міокарда, його гіпертрофію, ішемію, а також зростання післянавантаження при артеріальній гіпертензії.

Таблиця 2

Рівень галектину-3, глюкози, інсуліну, індексу НОМА у хворих із СНзСФ залежно від наявності ЦД (Me [LQ; UQ])

Показник	Практично здорові донори (n=11)	Хворі із ХСН		p
		без ЦД (n=42)	з ЦД (n=31)	
Глюкоза, ммоль/л	4,19 [3,71; 4,53]	5,59 [4,81; 6,55]*	7,37 [6,31; 10,1]* Δ	<0,0001
Інсулін, мкМО/мл	8,9 [5,64; 18,59]	10,61 [10,14; 28,4]*	13,39 [8,27; 21,42]	<0,05
Індекс НОМА, ум. од.	1,91 [1,22; 3,45]	4,5 [2,3; 7,5]*	3,64 [2,37; 7,75]*	<0,01
Галектин-3, нг/мл	2,28 [2,18; 2,61]	3,13 [2,69; 3,65]*	2,88 [2,56; 3,52]*	<0,003

Примітка: *Вірогідні відмінності порівняно з групою здорових донорів (p<0,05); Δвірогідні відмінності порівняно з групою хворих із ХСН без ЦД (p<0,05).

При аналізі взаємозв'язків Гал-3 з параметрами вуглеводного обміну у хворих без діабету встановлена позитивна кореляція з рівнем глюкози сироватки крові ($r=+0,37$; $p<0,05$), інсуліном $r=+0,33$; $p<0,05$) та індексом НОМА ($r=+0,36$; $p<0,05$). Гіперглікемія, яка веде до мікроангіопатії, зменшує кількість капілярів на одиницю площі міокарду, що призводить до ішемії останнього, апоптозу кардіоміоцитів та активації процесів фіброгенезу. Разом з цим Wakasaki H та соав. продемонстрували, що підвищення активності β -типу протеїнкінази-С (РКС- β), викликане гіперглікемією, призводить до некрозу міоцитів і фіброзу, які можна запобігти інгібуванням РКС- β [21]. Крім того, такий тісний зв'язок може пояснюватися накопиченням кінцевих продуктів глікірування (AGE) в міокарді [6]. В дослідженнях на тваринах наявність ЦД призводить до посилення експресії генів AGE, збільшенню зшивок колагену і фіброзу міокарда [9]. Глікозилюванню піддається навіть фібрин. Приєднання глюкози до фібрину пригнічує його деградацію і сприяє накопиченню [12]. IP є незалежним фактором розвитку діастолічної дисфункції і гіпертрофії. Гіперінсулінемія стимулює проліферацію гладком'язових клітин, утворення колагену, розвитку фіброзу міокарда [20, 22].

Звертала на себе увагу відсутність будь-яких значущих кореляцій цього лектину з параметрами вуглеводного обміну у хворих на діабет, що може бути обумовлене негативним впливом цукрового діабету 2 типу та нівелювати такі взаємозв'язки.

Таким чином, ми спостерігаємо значне підвищення рівня Гал-3 у хворих з СНЗСФ по відношенню до осіб без СНЗСФ. Крім того, існує взаємозв'язок між підвищенням рівня Гал-3 та гіперглікемією, гіперінсулінемією та підвищенням індексу IP НОМА. Це може свідчити про те, що за наявності зниження чутливості тканин до інсуліну та гіперглікемії посилюються процеси фіброзування та запалення.

Висновки.

1. Рівні Гал-3 підвищуються при серцевій недостатності із збереженою фракцією викиду у хворих як з діабетом, так і без нього. Проте у хворих діабетом сироваткова активність Гал-3 зростає в меншій мірі, ніж у хворих без діабету.

2. Підвищення Гал-3 пов'язане з наростанням тяжкості діастолічної дисфункції і підвищенням систолічного артеріального тиску.

3. Достовірні взаємозв'язки Гал-3 з параметрами вуглеводного обміну дозволяють припускати, що підвищення Гал-3 може грати самостійну роль в патогенезі серцевої недостатності на тлі ЦД та IP.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є дослідження та аналіз зв'язків між змінами рівнів показників імунного запалення, галектину-3, індексу інсулінорезистентності, параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки при серцевій недостатності різної етіології.

Література

1. Визир В. А. Биомаркеры при сердечной недостаточности – новые ориентиры лечебной тактики? / В. А. Визир, В. В. Попов, Н. П. Копица [и др.] // Серце і судини. – 2011. – №2. – С. 108–113.
2. Драпкина О. М. Фиброз миокарда у больных сахарным диабетом / О. М. Драпкина, Б. Б. Гегенава // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2013. – №9(1). – С. 62-65.
3. Целуйко В. И. Эффективность алискирена у больных с фибрилляцией предсердий / В. И. Целуйко, З. С. Вашакидзе, Т. В. Мотылевская [и др.] // Ліки України. – 2011. – №4 (8). – С. 32-35.
4. Целуйко В. И. Динамика изменения уровня галектина-3 у больных с хронической сердечной недостаточностью при шестимесячном наблюдении / В. И. Целуйко, Н. В. Матвийчук, К. Ю. Киношенко // Международный медицинский журнал. – 2013. – №2 – С. 35-39.
5. Almkvist J. Galectins as inflammatory mediators / J. Almkvist, A. Karlsson // Glycocon. J. – 2004. – Vol. 19. – P. 575-581.
6. Bauters C. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome / C. Bauters, N. Lamblin, E. P. McFadden [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. – 2003. – Vol. 2 (1). – P. 16.
7. Boer R. A. Galectin-3: a novel mediator heart failure development and progression / R. A. Boer, A. A. Voors, P. Muntendam [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2009. – Vol. 11. – P. 811-817.
8. Calvier L. Galectin-3 Mediates Aldosterone-Induced Vascular Fibrosis / L. Calvier, M. Miana, P. Reboul [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2013. – Vol. 33(1) – P. 67-75.
9. Candido R. A breaker of advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes / R. Candido, J. M. Forbes, M. C. Thomas [et al.] // Circ. Res. – 2003. – Vol. 92. – P. 785–792.
10. de Boer R. A. Imbalance between oxygen demand and supply as a potential mechanism in pathophysiology heart failure: role microvascular growth and abnormalities / R. A. de Boer, Y. M. Pinto, D. J. Van Veldhuisen // Microcirculation. – 2003. – Vol. 10. – P. 113–126.
11. de Filippi C. R., Felker G. M. Galectin-3 in heart failure-linking fibrosis, remodeling, and progression / C. R. de Filippi, G. M. Felker // US Cardiology. – 2010. – Vol. 7 (1). – P. 67-70.
12. Goldfarb L. Missense mutation in desmin associated with familial cardiac and skeletal myopathy / L. Goldfarb, K. Park [et al.] // Nauret. Genetics. – 1998. – Vol. 19. – P. 402-403.
13. Henkel D. M. Death in heart failure: a community perspective / D. M. Henkel, M. M. Redfield, S. A. Weston [et al.] // Circ. Heart Fail. – 2008. – Vol. 1. – P. 91–97.
14. Hogg D. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis / D. Hogg, D. Swedberg, J. McMurray // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 317–327.
15. McAlister F. A. Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: impact of the new Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group formula / F. A. McAlister, J. Ezekowitz, L. Tarantini [et al.] // Circ. Heart Fail. – 2012. – Vol. 5(3). – P. 309-14.

16. McAlister F. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). Survival patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis / F. McAlister, C. Berry, R. N. Doughty [et al.] // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 1750–1757.
17. Motiwala S. R. Serial measurement galectin-3 in patients with chronic heart failure: results from ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study / S. R. Motiwala, J. Szymonifka [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2013. – Vol. 15. – P. 1157–1163.
18. Owan T. E. Trends in prevalence and outcome heart failure with preserved ejection fraction / T. E. Owan, D. O. Hodge, R. M. Herges [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 251–259.
19. Shah R. V. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure / R. V. Shah, A. A. Chen-Tournoux, M. H. Picard [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2010. – Vol. 8. – P. 826–832.
20. Voulgari C. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies / C. Voulgari, D. Papadogiannis, N. Tentolouris // Vasc. Health Risk Manag. – 2010. – Vol. 6. – P. 883–903.
21. Wakasaki H. Targeted overexpression of protein kinase C beta2 isoform in myocardium causes cardiomyopathy / H. Wakasaki, D. Koya, F. J. Schoen [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. – Vol. 94. – P. 9320–9325.
22. Witteles R. M. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options / R. M. Witteles, M. B. Fowler // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 93–102.

УДК 616. 12-008. 46-036. 12-074

РОЛЬ ГАЛЕКТИНУ-3 У ХВОРИХ З СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНОСТЮ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ СИСТОЛІЧНОЮ ФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

Болотських Г. В., Бондар Т. М., Рудик Ю. С.

Резюме. Вивчені рівні сироваткового галектину-3 (Гал-3) у хворих з серцевою недостатністю зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (СНсСФ) на тлі цукрового діабету 2 типу (ЦД) та без нього. У пацієнтів зі СНсСФ на тлі ЦД і без нього рівні Гал-3 були достовірно вищими, ніж в групі контролю ($p < 0,006$ і $p < 0,0001$, відповідно), при цьому, у хворих з діабетом концентрація Гал-3 була менша ніж у хворих без діабету, але відмінності не були достовірні. Встановлена асоціація між рівнем галектину-3 і тяжкістю діастолічної дисфункції і рівнем систолічного артеріального тиску (САТ) – при підвищенні рівня Гал-3 спостерігалось підвищення САТ і зменшення співвідношення Е/А ($r = +0,37$, $p < 0,05$ і $r = -0,37$, $p < 0,05$, відповідно). Також виявлені достовірні взаємозв'язки рівня Гал-3 з параметрами вуглеводного обміну.

Ключові слова: галектин-3, серцева недостатність зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, цукровий діабет 2 типу.

УДК 616. 12-008. 46-036. 12-074

РОЛЬ ГАЛЕКТИНА-3 У ПАЦІЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЇ НЕДОСТАТОЧНОСТЮ С СОХРАНЕНОЮ СИСТОЛІЧНОЮ ФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Болотских А. В., Бондар Т. Н., Рудик Ю. С.

Резюме. Изучены уровни сывороточного галектина-3 (Гал-3) у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка (СНсСФ) на фоне сахарного диабета 2 типа (СД) без него. У пациентов с СНсСФ на фоне СД и без него уровни Гал-3 были достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,006$ и $p < 0,0001$, соответственно), при этом, у больных с диабетом концентрация Гал-3 была меньше, чем у больных без диабета, но различия были не достоверны. Установлена ассоциация между уровнем галектина-3 и тяжестью диастолической дисфункцией и уровнем систолического артериального давления (САД) – при повышении уровня Гал-3 отмечалось повышение САД и уменьшение соотношения Е/А ($r = +0,37$, $p < 0,05$ и $r = -0,37$, $p < 0,05$, соответственно). Также выявлены достоверные взаимосвязи уровня Гал-3 с параметрами углеводного обмена.

Ключевые слова: галектин-3, сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией левого желудочка, сахарный диабет 2 типа.

UDC 616. 12-008. 46-036. 12-074

Role Of Galectin-3 in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Function

Bolotskykh A. V., Bondar T. N., Rudyk Y. S.

Abstract. Background. It is estimated that 50% of all patients presenting with signs and symptoms of heart failure (HF) suffer from HF with preserved ejection fraction (HFpEF). Within the past decades the relative proportion of patients with HFpEF compared with those with HF with reduced ejection fraction (HFrEF) has increased, suggesting an incremental importance of the disease. Patients with HFpEF have several differences in clinical demographics when compared with patients with HFrEF: the typical phenotype is an older, obese female. Galectin-3 is a member of the galectin family involved in numerous physiological and pathological processes some of which, inflammation and fibrosis, are pivotal contributing pathophysiological mechanisms to the development and progression of HF. Recently, changes in galectin-3 over time were shown to have an important prognostic value in HF patients, with increases in galectin-3 independently associated with an increased risk of all-cause mortality and HF hospitalizations.

Purpose. To investigate the levels of serum galectin -3 (sGal- 3) in heart failure with preserved ejection function patients (HFpEF) with and without type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Methods. Seventy-three patients (39 males and 34 females; mean age 60.1 ± 10.4 years) with HFpEF of ischemic genesis with and without concomitant T2DM were examined. The sGal3 and insulin were measured in serum by ELISA, according to manufacturer's instructions. HOMA index was calculated as a measure of IR at fasting state ($IR = \text{fasting glucose} \div \text{fasting insulin} / 22.5$), after what patients were divided into three groups: 42 patients with HFpEF and T2DM, 31 patients with HFpEF without T2DM and 11 patients without HFpEF and T2DM as control group. The echocardiographic parameters (left ventricular end-diastolic and systolic volume (LVEDV and LVESV), inter ventricular septum fractional thickening (IVSFT), left ventricle posterior wall fraction thickening (LVPWFS), left ventricular ejection fraction (LVEF), E/A ratio) were measured with M- and B-mode echocardiography using Ultrasound's Vivid Three with a 2.5-MHz probe (Japan) and calculated following the American Guidelines of Echocardiography Society. Continuous variables are expressed as median (25th, 75th percentile). Spearman's correlation analysis and Kruskal-Wallis test were used. All statistical tests were 2-tailed, and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results and Conclusions. IR was diagnosed in 30 (71.4%) patients without a history of diabetes. The obtained results showed that Gal-3 levels are increased in patients with heart failure with preserved ejection fraction in both patients groups with and without T2DM. However, in the group with and without T2DM the level of sGal3 was significantly higher compared to the control group ($p < 0.006$ and $p < 0.0001$, respectively), while in diabetic patients, the concentration of sGal -3 was less than in non-diabetic patients, but these differences were not significant. The association between sGal -3 level and the severity of diastolic dysfunction and systolic blood pressure (SBP) were established; with increasing the sGal-3 level the SBP gets increased, but the ratio of E/A gets decreased ($r = +0.37$, $p < 0.05$ and $r = -0.37$, $p < 0.05$, respectively). When analyzing the relationships sGal-3 levels with carbohydrate metabolism parameters the positive correlation between sGal-3 level and serum glucose ($r = +0.37$; $p < 0.05$), insulin ($r = +0.33$; $p < 0.05$) and index HOMA ($r = +0.36$; $p < 0.05$) were found in the group of patients without history of T2DM.

Keywords: galectin -3, heart failure with preserved ejection function, type 2 diabetes mellitus.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.

Стаття надійшла 3. 06. 2014 р.