

**Казадаева Анна Васильевна**

**Роль галектина-3 в формировании кардиоренального синдрома у больных хронической  
сердечной недостаточностью**

3.1.20. Кардиология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Подзолков Валерий Иванович**

**Официальные оппоненты:**

**Лискова Юлия Владимировна** - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии лечебного факультета, профессор кафедры

**Терещенко Сергей Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, руководитель отдела

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования "Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова"

Защита диссертации состоится «13» декабря 2022 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>.

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

**Брагина Анна Евгеньевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

### Актуальность темы исследования

Кардиоренальный синдром (КРС) представляет собой комплекс патофизиологических изменений, обусловленных заболеванием сердца или почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного органа может вызывать острую или хроническую дисфункцию другого [Neuwood J.T. et al., 2004]. Известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), такие как артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, сахарный диабет (СД), являются не только самой частой причиной хронической сердечной недостаточности (ХСН), но и основными факторами риска развития хронической болезни почек (ХБП) [Cleland J. et al., 2012]. В свою очередь ХБП является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и смерти [Ronco C. et al., 2018].

По данным Acute Decompensate Heart Failure National. Registry (ADHERE) КРС диагностируется у 30-90% с сердечной недостаточностью [Aronson D. et al., 2019]. Выделяют пять патогенетических типов КРС: острый (1 тип) и хронический (2 тип) кардиоренальные синдромы, острый (3 тип) и хронический (4 тип) ренокардиальные синдромы и вторичные нарушения функции сердца и почек (5 тип) [Ronco C. et al., 2008].

В патогенезе КРС у больных ХСН важная роль принадлежит микроциркуляторным расстройствам, а также эффектам различных биологически активных молекул [Ronco C. et al., 2018; Резник Е.В. и соавт., 2019]. Несмотря на достаточно подробное описание общих патогенетических механизмов развития КРС, традиционно особое внимание уделялось изучению гипертонической нефропатии [Muntner P. et al., 2010; Подзолков В.И. и соавт., 2016], а также острых форм кардиоренальных взаимодействий [Tang W.H.W. et al., 2020; Кобалава Ж.Д. и соавт., 2012], в то время как хронические формы сердечно-почечных взаимоотношений, представляющие собой КРС 2 и 4 типов, у больных ХСН изучены недостаточно. В частности, актуальной клинической проблемой является поиск точных маркеров морфо-функционального состояния почек у больных ХСН.

Одним из новых биомаркеров, который исследуется в качестве показателя почечной дисфункции при ХСН, является галектин-3 – белок семейства галектинов, синтезируемый нейтрофилами, макрофагами и фибробластами [Suthahar N. et al., 2018]. Биологические эффекты галектина-3 ранжируются от клеточной адгезии до клеточного роста, дифференцировки, стимуляции апоптоза и играют важную роль в воспалительной реакции, развитии кардиального и почечного фиброза [Мельник А.А. и соавт., 2017, Dong R. et al., 2018].

В работах отечественных и зарубежных исследователей галектин-3 рассматривается как кардиоспецифичный маркер фиброза миокарда при ХСН [Драпкина О.М. и соавт., 2017., Suthahar N. et al., 2018], а также описаны корреляции его уровня со степенью снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у больных с хроническими заболеваниями почек [Chen S.C. et al., 2016, Kim A.J. et al., 2021]. Но однозначных данных о роли галектина-3 в патогенезе развития почечной дисфункции у пациентов с ХСН получено не было, также отсутствуют сведения о значимости галектина-3 в диагностике КРС 2 и 4 типа.

### **Степень разработанности темы**

В исследованиях CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure), CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) были описаны физиологические и патофизиологические эффекты галектина-3 у больных с ХСН. В ходе исследования Lok D.J.A. и соавторов (2009) был обнаружен повышенный уровень галектина-3 и NT-proBNP у пациентов с ХСН и выраженным нарушением функции почек. В исследовании 2018 г. С.М. Rebholz и соавторами выявлены взаимосвязи уровня галектина-3 и риска развития ХБП у амбулаторных пациентов с ГБ. В исследовании Курбонова А.К. и соавторов (2020) отмечено, что уровень галектина-3 у больных ХСН отрицательно коррелирует с величиной ФВ у больных ХСН с низкой и промежуточной ФВ, в то время как в работе Дуболазовой Ю.В. и соавторов (2017) максимальные уровни галектина-3 были зафиксированы у больных ХСН с сохраненной ФВ, при этом не оценивалось влияние на концентрацию изучаемого маркера величины СКФ и других клинико-лабораторных характеристик.

### **Цель исследования**

Изучить роль галектина-3 в формировании кардиоренального синдрома 2 и 4 типов у больных хронической сердечной недостаточностью.

### **Задачи исследования**

1. Изучить значения уровней галектина-3 у пациентов ХСН с сохраненной, промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ.
2. Оценить уровень галектина-3 у больных ХСН и кардиоренальным синдромом 2 и 4 типов в зависимости от степени снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ).
3. Оценить взаимосвязи уровня галектина-3 и различных клинико-лабораторных показателей у пациентов ХСН с сохраненной, промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ.

4. Выявить факторы, способствующие формированию кардиоренального синдрома 2 и 4 типов у больных хронической сердечной недостаточностью.
5. Выявить гендерные различия уровней галектина-3 у пациентов ХСН с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка.

### **Научная новизна**

1. Впервые исследован уровень галектина-3 в плазме крови в качестве биомаркера развития кардиоренального синдрома 2 и 4 типов.
2. Впервые оценен уровень галектина-3 в плазме крови у больных ХСН и кардиоренальным синдромом 2 и 4 типов в зависимости от степени снижения СКФ.
3. Впервые изучено влияние почечной дисфункции на уровень галектина-3 у пациентов с ХСН с сохраненной, промежуточной и пониженной фракцией выброса ЛЖ.
4. Впервые изучено влияние взаимосвязи уровня галектина-3 и других факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Научно-практическая значимость работы определяется оценкой важности использования галектина-3 в качестве дополнительного биомаркера для диагностики кардиоренального синдрома 2 и 4 типов. Результаты исследования актуальны для всех медицинских учреждений, где проходят лечение пациенты с ХСН. Внедрение результатов проведенного исследования в практику позволит своевременно диагностировать КРС 2 и 4 типов у больных ХСН. Результаты исследования используются в практической деятельности терапевтического отделения университетской клинической больницы (УКБ) № 4 клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России и в учебном процессе кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России.

### **Методология и методы исследования**

Проведено одномоментное обсервационное одноцентровое клиническое исследование. В ходе проведения работы использованы теоретический анализ и сравнение с последующей статистической обработкой материала.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Определение уровня галектина-3 может применяться для диагностики кардиоренального синдрома 2 и 4 типов у больных с ХСН.
2. У больных ХСН концентрация галектина-3 не имеет прямой связи со степенью систолической дисфункции левого желудочка, но обратно пропорциональна величине СКФ.
3. Уровень галектина-3 у больных ХСН с разной степенью систолической дисфункции подвержен влиянию ряда факторов, среди которых наиболее важное значение имеют пол, уровень NT-proBNP, систолические и диастолические объемные показатели левого желудочка, и уровень мочевой кислоты.
4. Концентрация галектина-3  $>10,3$  нг/мл у больных ХСН ассоциирована с повышенной вероятностью снижения СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Апробация работы состоялась 24 мая 2022 г. на заседании кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

### **Личный вклад автора**

Автором был самостоятельно проведен поиск и анализ данных литературы по теме диссертационной работы, на основании чего была сформулирована цель и задачи исследования, разработан его дизайн. Сбор анамнеза, объективный осмотр, создание компьютерной базы, статистическая обработка и обобщение результатов, подготовка публикаций по теме диссертации, а также ее написание выполнены автором лично.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 5, 13 и 15 паспорта кардиологии.

## Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе: 3 работы в изданиях из Перечня ВАК при Минобрнауки России и индексируемых в базах SCOPUS, 5 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций, из них 2 зарубежные конференции.

## Структура и объем диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 123 страницы машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы, посвященной результатам исследования, и заключения, включающего обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации. Список цитируемой литературы содержит 169 источников, из которых 37 отечественных и 132 зарубежных. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 35 рисунками.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы

Научно-квалификационное исследование было проведено на базе кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, Подзолков В.И.) в терапевтическом и кардиологическом отделениях УКБ №4. Критерии включения пациентов в исследование: возраст 18 лет и старше, наличие в анамнезе диагноза ХСН ишемического генеза и/или вследствие АГ не менее 6 месяцев, наличие документированного снижения СКФ<sub>СКД-EP1</sub> < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение ≥ 3 месяцев, наличие письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии невключения: острые и тяжелые хронические заболевания почек (гломерулонефриты, поликистоз, пиелонефрит), снижение СКФ<sub>СКД-EP1</sub> < 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, злокачественные новообразования, острые или хронические аутоиммунные или инфекционные воспалительные заболевания, анемия тяжелой степени, сахарный диабет 1 типа, психические расстройства. Критерии исключения пациентов из исследования: отказ пациента от дальнейшего проведения исследования, выявление в ходе исследования состояний, относящихся к критериям невключения.

Диагноз ХСН был установлен на основании жалоб пациентов, данных анамнеза, результатов объективного обследования и лабораторных исследований (уровень NT-proBNP > 125 пг/мл). Для оценки ФК ХСН была использована классификация NYHA и балльная шкала оценки клинического состояния пациента (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева. Пациенты были разделены на 3 фенотипические группы в соответствии с уровнем фракции выброса левого желудочка по данным ЭхоКГ согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «Хроническая сердечная недостаточность» (2020): 1 группу составили 23 пациента с ХСНсФВ (ФВ  $\geq$  50 %), 2 группу – 28 пациентов с ХСНпФВ (ФВ от 40 до 49%), 3 группу – 20 пациентов с ХСНнФВ (ФВ < 40 %).

В качестве диагностического критерия КРС использовалось снижение СКФ, рассчитанной по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (СКФ<sub>CKD-EPI</sub>), менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (KDIGO, 2021). На основании отсутствия у обследованных больных признаков острой декомпенсированной сердечной недостаточности и острого почечного повреждения было установлено, что во всех случаях КРС был обусловлен хроническими, а не острыми формами межорганных взаимодействий, что позволило диагностировать 2 и 4 типы КРС. Сложный патогенез кардиоренальных и ренокардиальных взаимодействий, обусловленный наличием у наших больных ГБ, атеросклеротического процесса, СД и нарушений системной гемодинамики в рамках ХСН, не позволил выделить изолированные формы КРС, поэтому пациенты с КРС 2 и 4 типов рассматривались нами как единая группа. Для оценки степени снижения СКФ использовались 5 категорий (стадий) поражения почек в соответствии с современными рекомендациями МЗ РФ «Хроническая болезнь почек» (2022).

Изначально были проанализированы данные 118 пациентов, госпитализированных в терапевтическую клинику УКБ №4 с явлениями ХСН и проходивших стационарное лечение в период с марта 2018 по ноябрь 2019 г. После проверки на соответствие критериям включения и невключения в исследовании принял участие 71 пациент (средний возраст которых составил 75 $\pm$ 12 лет): 42 мужчины, 29 женщин. Индекс массы тела (ИМТ) составил 27 [25;32] кг/м<sup>2</sup>, при этом 30% пациентов имели СД 2 типа, у 14% было выявлено нарушение толерантности к углеводам. Более 50% пациентов имели в анамнезе инфаркт миокарда, Таблица 1.



Таблица 1 - Клиническая характеристика обследованных групп

Параметр	Все пациенты n= 71	Пациенты СНсФВ (1 группа) n= 23	Пациенты СНпФВ (2 группа) n=28	Пациенты СНнФВ (3 группа) n= 20
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	75[65;81]	79,5[63; 85,5]	73,5 [68;79]	73,2[63;78]
Пол, м/ж, %	59/41	52/48	61/39	65/35
АГ, n, (%)	69 (99%)	23 (100%)	28 (100%)	18 (90%)
САД, мм рт.ст.	132 [116; 155]	137 [122; 154]	130 [110; 148]	130 [110; 160]
ДАД, мм рт. ст.	80 [70; 85]	80 [70; 84]	80 [70; 83]	80 [70; 85,5]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q25; Q75]	27 [25;32]	28 [25;34]	27 [25;32]	26 [24;28]
Окружность талии, см Me [Q25; Q75]	118 [66;178]	118 [80;169]	127[67;153]	107 [66;141]†
Курение, n (%)	5 (7)	0	2(7)	3(15)
Нарушение толерантности к глюкозе, n, (%)	10 (14%)	2 (9%)	4 (14%)	4 (20%)
СД 2 типа, n, (%)	22(31%)	5(22%)	9(32%)	8(40%)*
ШОКС, баллы Me [Q25; Q75]	9 [7;10]	7 [3;8]	9,5 [7;10]*	9 [6,5;10]*
ПИКС, n, (%)	36 (51%)	8 (35%)	14 (50%)*	14 (70%) *
Фибрилляция предсердий, n (%)	15 (21%)	2(9)	5(18)*	8(40) *†
ФВЛЖ, % Me [Q25; Q75]	42 [36;56]	60 [57;62]	43 [40;46] *	34 [30;36] *†
III-IV ФК NYHA, n (%)	54 (76%)	11 (47%)	25 (89%)*	18 (90%)*

Примечание: \* p <0,05 при сравнении с 1 группой; † p<0,05 при сравнении со 2 группой

Пациенты в выделенных группах были сопоставимы по возрасту, гендерному составу, ИМТ, параметрам системной гемодинамики, частоте выявления АГ. Пациенты ХСНсФВ отличались меньшей распространенностью перенесенного инфаркта миокарда, СД и фибрилляции предсердий и менее тяжелыми клиническим проявлениями ХСН (баллы ШОКС, доля больных с III - IV ФК NYHA),

Всем пациентам было проведено общеклиническое обследование в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХСН (2020). Дополнительно всем участникам исследования были определены плазменные концентрации NT-proBNP (BI-20852W Biomedica (BNP-fragment), Austria) и галектина-3 (Bender Med System, USA) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Statistica 10.0. Анализ выборок на нормальность распределения проводили методом Колмогорова-Смирнова. При статистической обработке данных для переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое (M) ± стандартное отклонение (σ); для

переменных с ненормальным распределением – медиану, 25-й и 75-й перцентили – Me [Q25;Q75]. Достоверность различий средних значений оценивали с помощью: t-критерия Стьюдента (p (t) – при нормальном распределении) и критерия Манна-Уитни (p (U) – для переменных с ненормальным распределением). При сравнении частотных показателей для оценки достоверности использовали критерий  $\chi^2$  по Пирсону. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями использовался коэффициент корреляции Пирсона (r – при нормальном распределении признака) и ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r – при ненормальном распределении признака). С целью определения порогового значения галектина-3 с оценкой чувствительности и специфичности изменений уровня маркера проведен ROC-анализ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

С учетом поставленных задач нашего исследования были оценены показатели ЭхоКГ в общей когорте и подгруппах пациентов с разными фенотипами ХСН, Таблица 2.

Таблица 2 - Эхокардиографические показатели в исследуемых группах пациентов

Параметр Me [Q25; Q75]	Все пациенты n= 71	Пациенты ХСНсФВ n= 23	Пациенты ХСНпФВ n=28	Пациенты ХСНнФВ n= 20
ФВЛЖ, %	42 [36;56]	60 [57;62]	43 [40;46]*	34 [30;36] *
КДР ЛЖ, мм	50 [46;60]	47 [6;48]	52 [47;59]	62 [60;67]
КСР ЛЖ, мм	39 [31;44,3]	30 [29,5;32]	40 [32;46]*	42[39;48] *
КДО ЛЖ, мл	126 [94,3;178,8]	90[88;112,5]	140[114;175] *	154[118;191] *
КСО ЛЖ, мл	75 [47;99]	39,5[32; 45,5]	88[70;103] *	97[77,5;117] *
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	109 [90;123]	100 [90;111]	102 [112;140]	123 [112;140]*†
СДЛА, мм рт.ст.	41 [30;53]	35 [21;41]	44 [35;50]	47 [34;70]*

Примечание: \* p <0,05 при сравнении с 1 группой; † p <0,05 при сравнении со 2 группой

У больных ХСНнФВ, наряду с более низкими значениями ФВ ЛЖ, закономерно наблюдались значимо большие систолические и диастолические объемы и ИММ ЛЖ, а также СДЛА. Анализ эхокардиографических показателей выявил отсутствие значимых различий большинства исследуемых параметров в подгруппах ХСНнФВ и ХСНпФВ, что свидетельствует о выраженных процессах ремоделирования миокарда у последних, несмотря на умеренное снижение ФВ ЛЖ.

При оценке лабораторных показателей в обследуемых группах пациентов не выявлено значимых различий показателей липидного обмена (постоянный прием статинов отметили 34% обследуемых больных), уровня электролитов плазмы, фибриногена и СОЭ (Таблица 3).

Таблица 3 - Лабораторные показатели в обследованных группах

Параметр	Все пациенты n= 71	Пациенты СНсФВ (1 группа) n= 23	Пациенты СНпФВ (2 группа) n=28	Пациенты СНнФВ (3 группа) n= 20
Нь,г/л	134[119;148]	130[114;147]	139[121;148]	121[100;139] †
СОЭ, мм/ч	17[10;29]	22[13; 35]	15[9;26]	20[13;29]
Фибриноген, г/л	3,35 [2,8;4,3]	3,25 [2,5;4,2]	3,46 [2,9;4,6]	3,15 [2,5;4,0]
Общий холестерин, ммоль/л	4,49 [3,49;5,39]	4,68[3,73; 5,63]	3,983,38;4,91]	4,71[3,71; 5,53]
ЛПНП, ммоль/л	2,46 [1,73;3,07]	2,64 [1,88;3,95]	2,40[1,79;2,62]	2,46 [1,91;3,37]
ЛПВП, ммоль/л	1,18 [1,04;1,49]	1,48 [1,06;2,23]	1,32[1,08;1,51]	1,11 [1,04;1,32]
ТГ, ммоль/л	1,04 [0,82;1,53]	0,93 [0,69;1,24]	1,05[0,68;1,33]	1,24 [0,86;2,45]
Креатинин, мкмоль/л	108,5[93;129]	93,8[82; 110]	115,2[95;138]*	119,5[100;139] *
Азот мочевины, ммоль/л	8,6[6,7;11,1]	6,9[6,1;10,0]	9,3[8,5;13,3]	9,2[7,9;16,6]
К, мкмоль/л	4,5[4,1;4,9]	4,5[4,2; 4,8]	4,32[4,7;4,9]	4,49[4,07;4,9]
Na, мкмоль/л	142[138;145]	143[139;145]	141[138;144]	140[135;143]
СКФС <sub>КД-ЕР1</sub> , мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	58,0 [43,6;75,7]	63,0 [47,0;80,5]	48,0* [37,0;71,0]	43,2* [37,0;60,5]
NT-proBNP,пг/мл	280,2 [187;545]	214,9 [207;562]	289,97 [185;559]	433,05* † [347;892]
Галектин-3, нг/мл	9,01 [6,39;10,96]	10,53 [6,53;14,45]	6,78 [5,54;9,62] *	9,29 [6,66;11,23] †

Примечание: \* p <0,05 при сравнении с 1 группой; † p <0,05 при сравнении со 2 группой

Медианы уровня NT-proBNP достоверно нарастали у больных с ХСН от первой к третьей группе и достигли уровня значимых различий у больных ХСНнФВ ( $p_{1-3}=0,01$ ,  $p_{2-3}=0,04$ ).

При оценке уровня галектина-3 отмечался значимо более низкие его концентрации при ХСНпФВ (Таблица 3).

Достоверное более высокие показатели уровня креатинина и, соответственно, более низкие значения СКФ были выявлены в группах ХСНпФВ и ХСНнФВ по сравнению с ХСНсФВ ( $p<0,05$ ).

Литературные данные о распространенности КРС у больных ХСН варьируют в широких пределах (от 32 до 90,3 %) [Ronco S. et al., 2016, Кобалава Ж.Д. и соавт., 2016]. В нашем исследовании распространенность КРС, диагностированного на основании снижения СКФ  $<60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, составила 69%, (Рисунок 1).

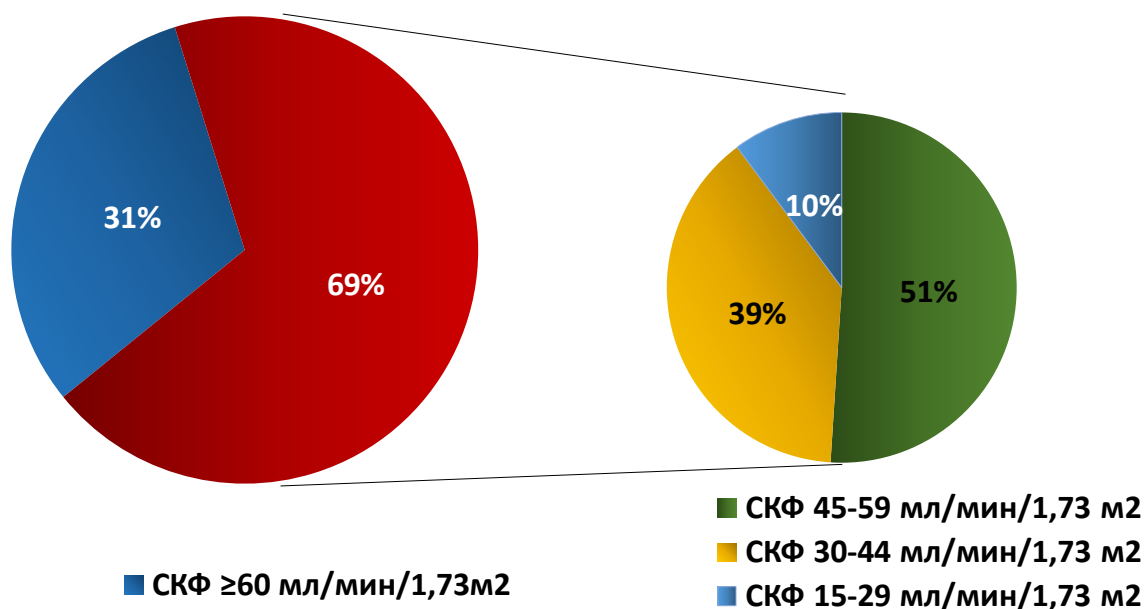


Рисунок 1 - Распространенность КРС и его тяжесть у больных ХСН

При этом у 25 (51%) снижение СКФ находилось в интервале 45-59 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и расценивалось как умеренное; у 19 (39%) выявлено существенное снижение СКФ до 30-44 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, и у 7 (10%) – резко сниженная СКФ до уровня 15-29 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (Клинические рекомендации МЗ «Хроническая болезнь почек», 2022).

### Взаимосвязь уровня галектина-3 с факторами риска ССЗ

Для оценки вклада сердечно-сосудистых факторов риска в повышение уровня галектина-3 нами были оценены значение исследуемого биомаркера у больных с разными степенями артериальной гипертензии, дислипидемией и ожирением, как компонентами метаболического синдрома.

Как в общей группе больных ХСН, так подгруппах с разной величиной ФВ ЛЖ корреляционных взаимосвязей между уровнем галектина-3, фактом наличия и степенью АГ выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Также не было обнаружено значимых различий уровня галектина-3 у пациентов с дислипидемией и нормальными показателями липидограммы, как в общей популяции обследуемых больных, так и в подгруппах с различной степенью систолической

дисфункции ( $p > 0,05$ ), отсутствовали межгрупповые различия у пациентов с метаболическим синдромом и без него ( $p > 0,05$ ). При этом в подгруппе больных ХСНпФВ отмечались значимые отрицательные корреляционные взаимосвязи средней силы между уровнем галектина-3 и фактом наличия дислипидемии ( $r = -0,66$ ,  $p < 0,05$ ), а также уровнем общего холестерина ( $r = -0,51$ ,  $p < 0,05$ ) (Рисунок 2А), и фактом наличия метаболического синдрома, диагностированного у 53% пациентов, (Рисунок 2В).

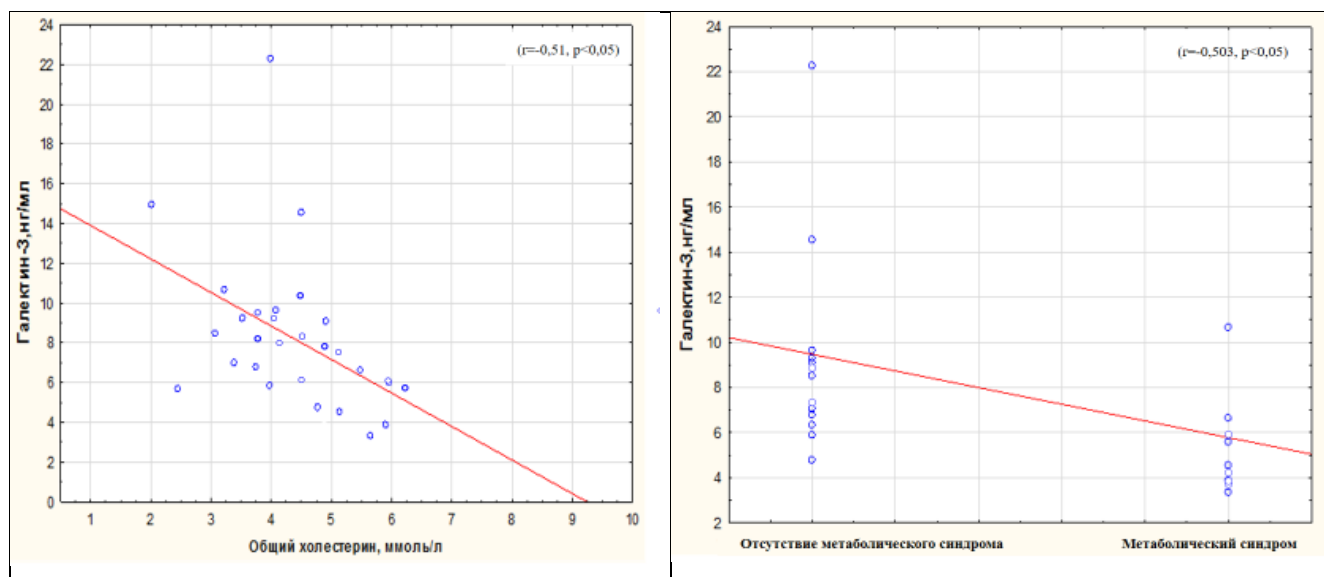


Рисунок 2 - Корреляционная взаимосвязь между уровнями галектина-3 и общего холестерина (А) и наличием метаболического синдрома (В) у пациентов ХСНпФВ

Таким образом, такие известные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, как артериальная гипертензия, дислипидемия, метаболический синдром не оказали значимого влияния на уровень галектина-3 у больных ХСН. По нашему мнению, нивелирование влияний сердечно-сосудистых и метаболических факторов риска, описанных в работах других авторов [Zhen S. et al., 2021, Ионин В.А., и соавт. 2020], обусловлено более выраженными явлениями миокардиального и почечного фиброза у больных с далеко зашедшими стадиями сердечно-сосудистого и ренального континуума.

### Эхокардиографические показатели и их взаимосвязь с уровнем галектина-3

Наряду со значимыми различиями групп по ФВ ЛЖ ( $p < 0,05$ ), у пациентов с ХСНпФВ отмечены достоверно большие значения систолических и диастолических объемных показателей, таблица 2. У всех пациентов с ХСН было выявлено наличие обратных корреляций между величиной галектина-3 некоторыми параметрами внутрисердечной гемодинамики, в частности, конечным систолическим размером ( $r = -0,31$ ,  $p < 0,05$ ) и конечным диастолическим

объемом ( $r=-0,33$ ,  $p<0,05$ ), что может быть обусловлено увеличением выраженности миокардиального фиброза, лежащего в основе процессов дезадаптивного ремоделирования при прогрессировании ХСН.

При оценке взаимосвязи уровня галектина-3 с ФВ ЛЖ отмечалась тенденция к более высоким медианным значениям исследуемого маркера у пациентов с ХСНсФВ (Таблица 3). В этой группе больных также была выявлена средней силы отрицательная корреляционная связь уровня галектина-3 и ФВ ЛЖ ( $r= -0,57$ ,  $p<0,05$ ) (Рисунок 3).

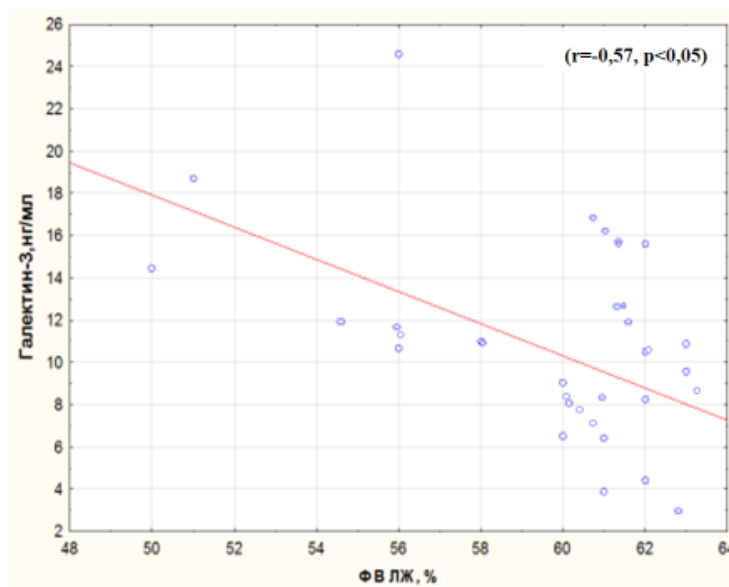


Рисунок 3 - Корреляционная связь уровня галектина-3 и ФВ ЛЖ у больных ХСНсФВ

Результат наших наблюдений согласуется с данными ранее проведенных исследований [Zhou K, Zhou Y. et al., 2015; Драпкина О.М. и соавт., 2017; Курбонов А.К. и соавт., 2020], согласно которым высокий уровень галектина-3, вероятно, обусловлен его повышенной экспрессией фибробластами в рамках активации процессов фиброза – основного морфологического субстрата диастолической миокардиальной дисфункции.

### **Взаимосвязь уровня галектина-3 с активностью провоспалительных маркеров**

Большинство исследователей полагают, что кардиоренальный синдром, независимо от этиологии и особенностей патогенеза, имеет общие ключевые звенья формирования повреждения почечной ткани [Ronco C. et al., 2010, Tsuruya K. et al., 2015]. Одним из ведущих механизмов в настоящее время считается развитие воспалительных и фибротических процессов [Kang E. et al., 2022].

В нашем исследовании мы оценили взаимосвязи уровня галектина-3 с «традиционными» маркерами воспаления, такими как СОЭ и фибриноген. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на подгруппы с нормальным и повышенным уровнями этих показателей. В общей группе больных ХСН повышение уровня фибриногена было выявлено у 33% пациентов, повышение уровня СОЭ – у 55% больных. Значимых корреляционных взаимосвязей уровня галектина-3 с уровнем СОЭ и фибриногена в общей группе и подгруппах больных ХСН выявлено не было ( $p>0,05$ ).

### Взаимосвязь уровня галектина-3 и NT-proBNP

В качестве достоверного биомаркера ХСН, диагностическая и предикторная роль которого к настоящему моменту хорошо изучена, был использован NT-proBNP. В нашей когорте больных ХСН медианы NT-proBNP значимо нарастают в подгруппах по мере снижения ФВ ЛЖ, что отражает репрезентативность изучаемой выборки (Рисунок 4).

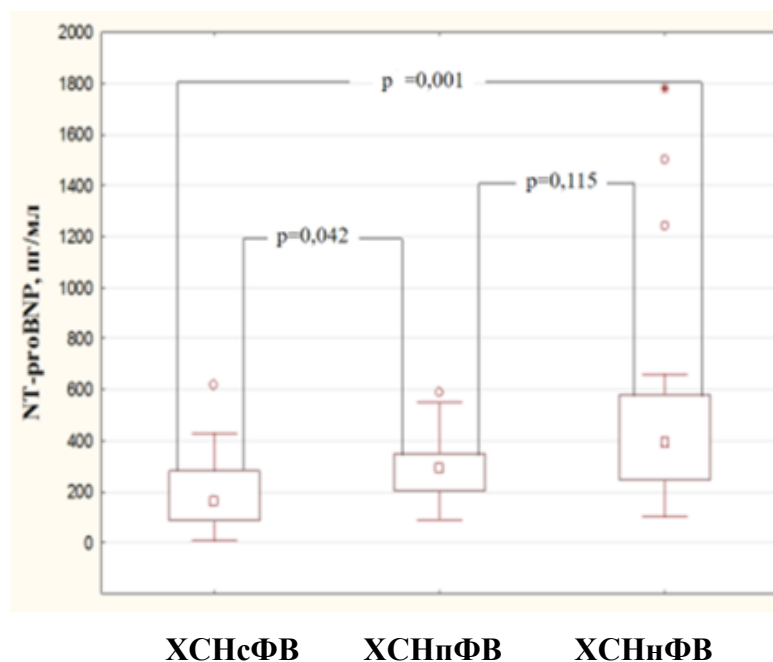


Рисунок 4 - Показатели NT-proBNP у больных ХСНсФВ, ХСНпФВ, ХСНнФВ

Результаты корреляционного анализа подтвердили выявленные тенденции: у больных ХСН ФВ ЛЖ обратно коррелировала с уровнями NT-proBNP ( $r=-0,29$ ,  $p<0,05$ ).

Для комплексной оценки активности различных нейрогуморальных систем были определены значения галектина-3 в терцильных группах NT-proBNP и выявлена тенденция к увеличению концентрации галектина-3 при более высоких показателях NT-proBNP (Рисунок 5). Однако при проведении корреляционного анализа значимых взаимосвязей, данных биомаркеров выявить не удалось ( $r=0,13$ ,  $p>0,05$ ).

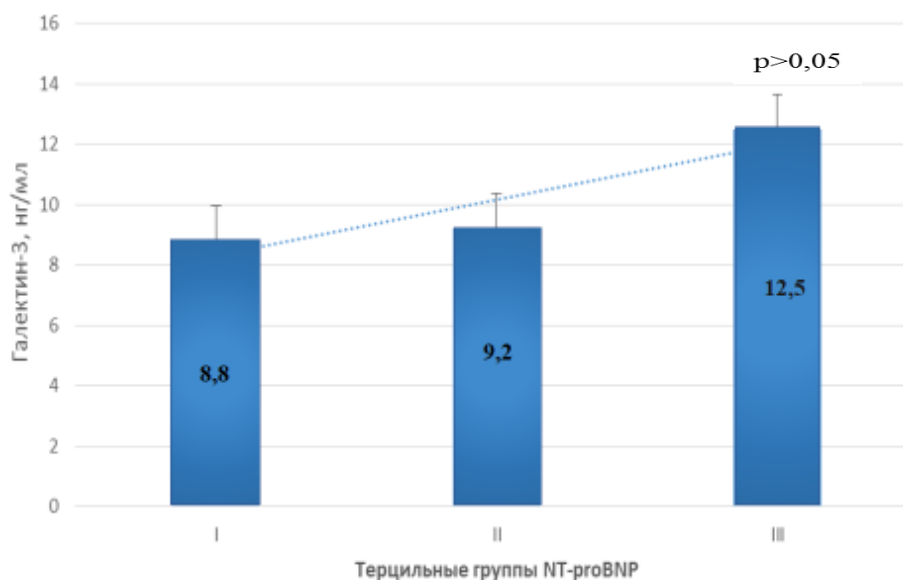


Рисунок 5 - Показатели уровня галектина-3 в терцильных группах NT-proBNP

Выявленная тенденция согласуется с результатами ранее проведенных исследований [Курбонов А.К. и соавт., 2020; Nan X. et al., 2020] и может свидетельствовать о том, что экспрессия галектина-3, в отличие от NT-proBNP, лишь умеренно связана с фактором систолического механического стресса, а в большей степени определяется активностью системы провоспалительных цитокинов.

### Взаимосвязь уровня галектина-3 с характеристиками почечной дисфункции

Учитывая известные профибротические эффекты галектина-3 у больных с заболеваниями почек, нами был проведен анализ уровня исследуемого маркера в зависимости от концентрации лабораторных маркеров почечного повреждения у больных ХСН с разной степенью систолической дисфункции, Таблица 4.

Таблица 4 - Корреляционные взаимосвязи уровня галектина-3 с лабораторными маркерами почечной дисфункции

Маркеры почечной дисфункции	Все пациенты n= 71	Пациенты ХСНсФВ (1 группа) n= 23	Пациенты ХСНпФВ (2 группа) n=28	Пациенты ХСНнФВ (3 группа) n= 20
Мочевина, ммоль/л	r=0,24, p>0,05	r=0,4, p>0,05	r=0,24, p>0,05	r=0,66, p <0,05
Креатинин, мкмоль/л	r=0,01, p>0,05	r=0,032, p>0,05	r=-0,01, p>0,05	r=0,30, p<0,05
Калий, ммоль/л	r=0,07, p>0,05	r=0,23, p>0,05	r=0,12, p>0,05	r=0,18, p>0,05
СКФ <sub>СКД-EP1</sub> , мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	r=- 0,2, p>0,05	r=- 0,317, p<0,05	r=0,039, p>0,05	r=- 0,66, p <0,05

Наиболее значимые взаимосвязи выявлены между уровнем галектина-3 и величиной СКФ<sub>СКД-EP1</sub>, а также уровнем галектина-3 и концентрацией мочевины были выявлены у пациентов



ХСНнФВ (Рисунок 6).

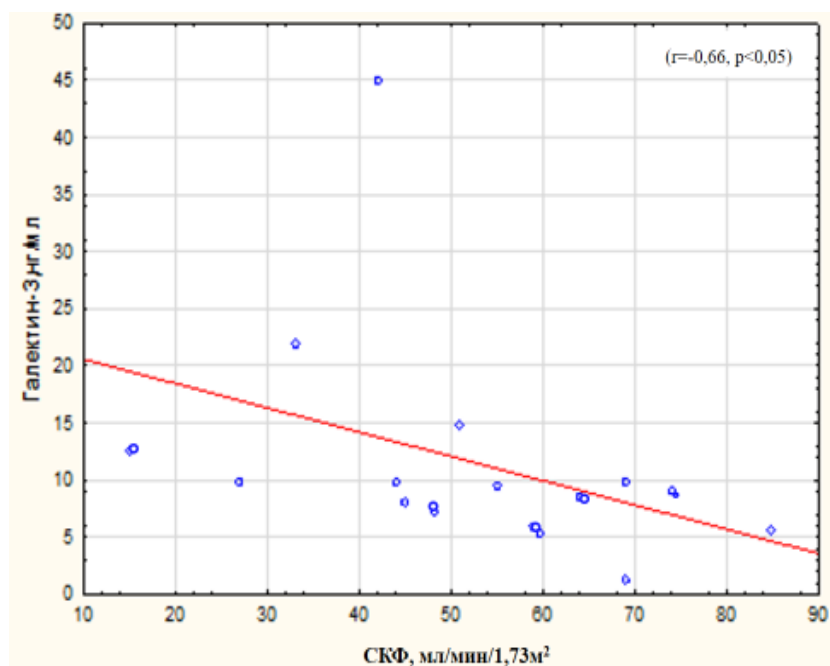


Рисунок 6 - Корреляционная взаимосвязь уровня галектина-3 и СКФ при ХСНнФВ

В нашем исследовании обращал на себя внимание тренд к повышению уровня галектина-3 у больных с более низкими показателями СКФ<sub>СКД-ЕР1</sub>, прослеживаемый вплоть до подгруппы с существенно сниженной СКФ (30-44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (Рисунок 7).

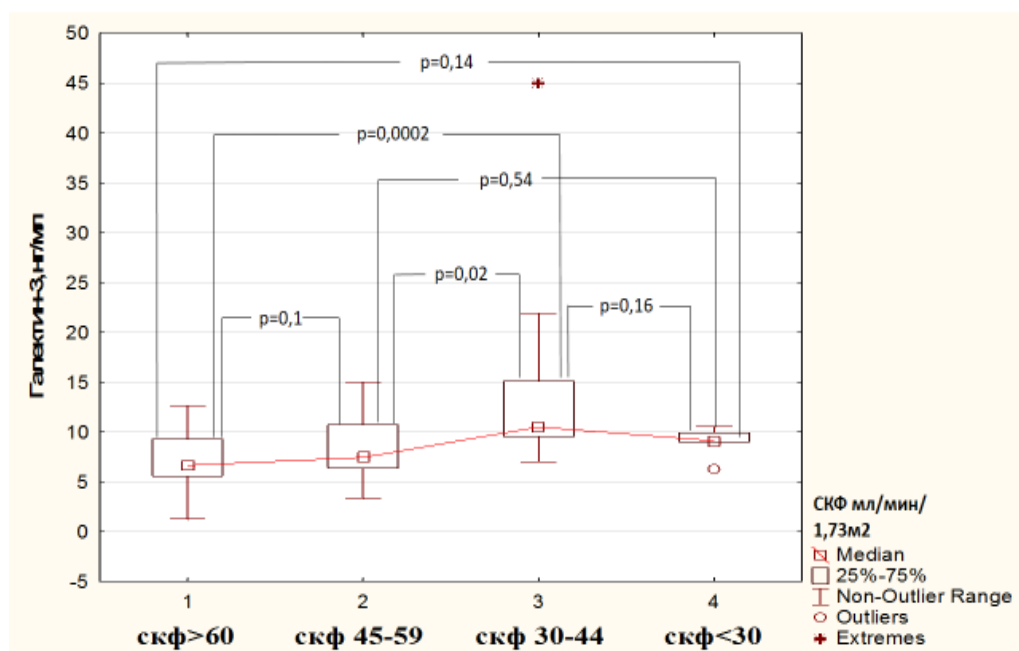


Рисунок 7 – Значения галектина-3 у больных ХСН с разной величиной СКФ

У больных с резко сниженной СКФ (15-30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) наблюдалось некоторое снижение уровня галектина-3 по сравнению с предыдущей категорией, что может быть связано с малым объемом выборки.

При проведении корреляционного анализа были выявлены значимые отрицательные связи между уровнями галектина-3 и величиной СКФ у пациентов ХСНсФВ ( $r=-0,317$ ,  $p<0,05$ ) и ХСНнФВ ( $r=-0,66$ ,  $p<0,05$ ), что согласуется с данными некоторых более ранних исследований [Rebholz С.М., et al., 2018] и подтверждает важную роль галектина-3 в процессе почечного фиброза – морфологического субстрата кардиоренального синдрома 2 и 4 типов.

### Гендерные особенности уровня галектина-3

При анализе уровня галектина-3 у пациентов с разными ФК ХСН наблюдались значимые гендерные различия, Таблица 5.

Таблица 5 – Гендерные особенности уровня галектина-3

Параметр	Все пациенты n = 71	Пациенты ХСНсФВ (1 группа)	Пациенты ХСНпФВ (2 группа)	Пациенты ХСНнФВ (3 группа)
Мужчины	7,1 [5,6;9,9]	9,0 [4,4;10,6]	6,5 [ 5,2;9,2]	8,49 [5,7;9,9]
Женщины	9,8 [8,0;14,8]	10,9 [8,1;17,2]	14,5 [8,4;14,9]	9,5 [9,1;21,9]
p мужчины/ женщины	0,005	0,15	0,046	0,3

При оценке гендерных различий уровня галектина-3 во всей когорте пациентов были выявлены достоверно более высокие медианные значения исследуемого маркера у женщин по сравнению с мужчинами. Данная тенденция сохранялась и в подгруппах, достигая уровня статистической значимости только у больных ХСНпФВ. Точные механизмы гендерных различий уровня большинства биологически активных молекул к настоящему времени не установлены. Принадлежность всех обследуемых пациенток к позднему постменопаузальному периоду (средний возраст обследованных женщин составил 75,9±10,8 л.) не позволяет объяснить этот феномен только влиянием женских половых гормонов.

При анализе гендерных различий уровня галектина-3 у пациентов с разными ФК ХСН NYHA наблюдались достоверно более высокие показатели исследуемого маркера у женщин при отсутствии значимых различий между показателями у пациентов с разными ФК NYHA (Рисунок 8).

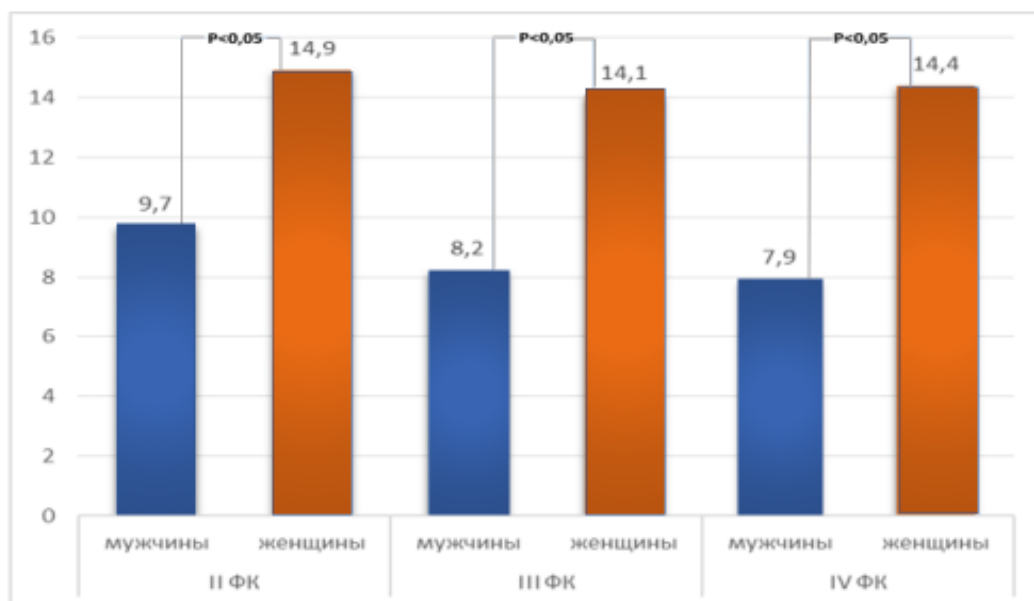


Рисунок 8 - Гендерные различия уровня галектина-3 у больных с разными ФК NYHA

Таким образом, выявленные гендерные различия галектина-3 следует учитывать при диагностике КРС у пациентов ХСН одного и того же ФК NYHA.

При проведении многофакторного регрессионного анализа влияния различных факторов на уровень галектина-3 в первоначальную модель были включены следующие параметры: пол, возраст, ИМТ, наличие метаболического синдрома, уровень СОЭ, фибриногена, креатинина, мочевой кислоты, величина СКФ<sub>СКД-EP1</sub>, а также получаемая медикаментозная терапия. Результаты многофакторного регрессионного анализа продемонстрировали достоверное влияние лишь пола ( $b=0,0188$ , Std.Err.of  $b=0,007$ ,  $p=0,0056$ ) и СКФ<sub>СКД-EP1</sub> ( $b=-2,363$ , Std.Err.of  $b=1,018$ ,  $p=0,0309$ ) на уровень галектина-3 у больных ХСН, Таблица 6.

Таблица 6 - Регрессионный анализ влияния различных факторов на уровень галектина-3 у больных ХСН

Параметр	b	Std.Err.of b	p
Пол	0,0188	0,007	$p=0,0056$
Возраст	0,085	2,747	$p=0,4954$
Метаболический синдром	0,554	0,100	$p=0,0832$
СКФ, мл/мин/1,73м	-2,363	1,018	$p=0,0309$
ФВ ЛЖ, %	0,010	2,746	$p=0,9459$

В группе пациентов ХСНсФВ также было выявлено значимое влияние величины ФВ на уровень галектина-3 ( $b=-0,432$ , Std.Err.of  $b=0,171$ ,  $p=0,026$ ). Результаты многофакторного анализа не выявили значимых влияний медикаментозной терапии (ингибиторов АПФ, антагонистов ангиотензиновых рецепторов, бета-адреноблокаторов, диуретиков, антагонистов альдостерона, статинов) на уровень галектина-3 ( $p=0,78$ ).

### Анализ риска выявления кардиоренального синдрома 2 и 4 типов у больных ХСН в зависимости от уровня галектина-3

Для оценки пороговых значений галектина-3, увеличивающих риск наличия выраженного снижения СКФ, а также для расчета чувствительности и специфичности данного маркера, был проведен ROC-анализ, показавший, что у больных ХСН уровень галектина-3 выше 10,3 нг/мл с чувствительностью 60% и специфичностью 75% увеличивает риск выявления СКФ сниженной менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (Рисунок 9).

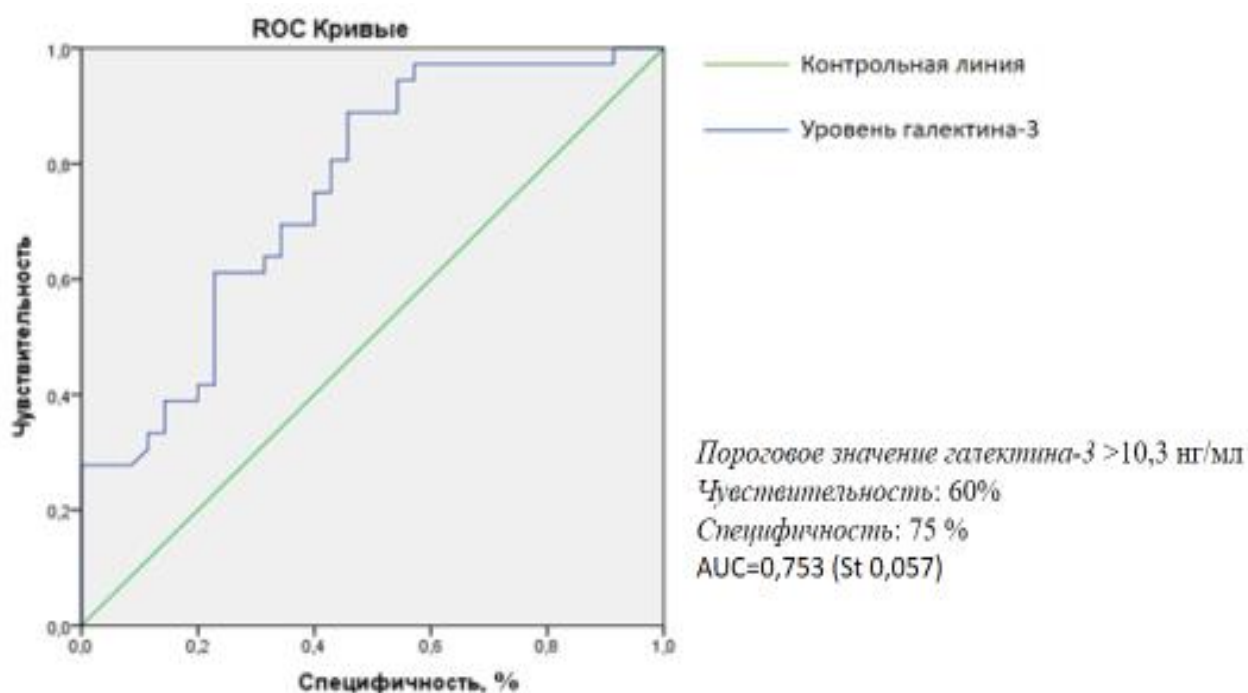


Рисунок 9 - ROC-анализ прогностической ценности галектина-3

Описанные данные позволяют рассматривать галектин-3 в качестве индикатора развития кардиоренального синдрома 2 и 4 типов.

## ВЫВОДЫ

1. У больных ХСНсФВ отмечена выраженная тенденция к более высоким значениям уровня галектина-3 (10,53 [6,53;14,45] нг/мл) по сравнению с пациентами ХСНпФВ (6,78 [5,5; 9,62] нг/мл) и ХФНнФВ (9,29 [6,67; 11,23] нг/мл),  $p=0,09$ . Значимых различий уровня галектина-3 у больных с разной степенью систолической дисфункции, а также корреляционных взаимосвязей концентрации галектина-3 и ФВ ЛЖ выявлено не было ( $p>0,05$ ).

2. Уровень сывороточного галектина-3 у больных с кардиоренальным синдромом 2 и 4 типов имел тенденцию к увеличению по мере снижения СКФ с 6,89 [5,59;9,28] нг/мл при ХБП с2, до 7,45 [6,39;10,69] нг/мл при ХБПс3а и 10,5 [9,54;15,08] нг/мл при ХБПс3в ( $p>0,05$ ) и имел значимую обратную корреляцию с величиной СКФ у больных ХСН ( $r=-0,313$ ,  $p<0,05$ ).

3. Отмечена тенденция к увеличению концентрации галектина-3 при более высоких значениях NT-proBNP, отражающая общую активацию различных звеньев гуморальной регуляции у больных ХСН. Увеличение концентрации галектина-3 положительно коррелировало с более выраженными процессами дезадаптивного ремоделирования, проявлявшегося увеличением КДО ЛЖ, и повышением уровня мочевой кислоты.

4. Уровень галектина-3 более 10,3 нг/мл может рассматриваться как маркер наличия кардиоренального синдрома 2 или 4 типов у больных ХСН (чувствительность 60% и специфичность 75%).

5. У женщин, страдающих ХСН, концентрация галектина-3 (9,84[8,02;14,76] нг/мл) была значимо выше, по сравнению с мужчинами – 7,02 [5,6;9,9] ( $p=0,00005$ ). Отмеченное влияние гендерного фактора на экспрессию галектина-3 сохранялось независимо от ФК ХСН, степени систолической дисфункции ЛЖ и стадии ХБП.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Галектин-3 рекомендуется для диагностики КРС 2 и 4 типов у пациентов ХСН.
2. У больных ХСН уровень галектина-3 более 10,3 нг/мл может рассматриваться как индикатор развития кардиоренального синдрома 2 и 4 типов.
3. При диагностике КРС следует учитывать гендерные различия концентрации галектина 3.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., **Казадаева А.В.**, Штемплевская Е.В., Столбова С.К. Кардиоренальный синдром у больных ХСН II-IV ФК NYHA. Российский национальный конгресс кардиологов 2018. Новые технологии – в практику здравоохранения (материалы конгресса), 25-28 сентября 2018 (Москва, Россия, 2018г.) - С. 161.
2. Podzolkov V., Dragomiretskaya N., Kazadaeva A., Stolbova S., Shtemplevskaya E., Druzhinina N., Gal.ectin-3 levels in patients with congestive heart failure NYHA III-IV and chronic kidney disease. - Journal. of Hypertension: 2019, V.37- Issue – p e 200. doi: 10.1097/01.hjh.0000572576.82893.b7
3. **Казадаева А.В.**, Толмачева А.В., Русинов И.С., Драгомирецкая Н.А. Показатели уровней галектина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-IV ФК NYHA и хронической болезнью почек. СБОРНИК ТЕЗИСОВ Всероссийской научно-практической конференции «Медицинская весна – 2020» (7-8 февраля 2020 г., Сеченовский Университет), – М.: Издательство ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), с. 82-83.
4. Podzolkov V., Dragomiretskaya N., **Kazadaeva A.**, Beliaev I., Impact of haptoglobin serum level on blood biochemical. parameters in patients with chronic heart failure (CHF). // European Journal. of Heart Failure. - 2020 - Volume 22, Issue S1. - 31 августа. (онлайн 2020г.) <https://doi.org/10.1002/ejhf.1964>
5. Подзолков В.И., **Казадаева А.В.**, Беляев Ю.Г., Драгомирецкая Н.А., Влияние уровня гаптоглобина на клинико-биохимические показатели у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Ежегодная всероссийская научно-практическая конференция "Кардиология на марше!"(сборник тезисов), 9-11 сентября (Москва, Россия, 2020г.) - С. 62.
6. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., **Казадаева А.В.**, Беляев Ю.Г., Кучерова Ю.С., Эндотелиальная микрососудистая дисфункция и ее взаимосвязь с уровнем гаптоглобина у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности. **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.** 2021;17(5):674-682. doi: 10.20996/1819-6446-2021-10-05 [Scopus].
7. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., **Казадаева А.В.**, Беляев Ю.Г., Толмачева А.В. Галектин-3 как маркер кардиоренального синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью. **Рациональная фармакотерапия в Кардиологии.** 2022;18(2):153-159, doi.org/10.20996/1819-6446-2022-04-04 [Scopus].

8. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., **Казадаева А.В.**, Беляев Ю.Г., Толмачева А.В. Взаимосвязи активности нейрогормональных систем и параметров внутрисердечной гемодинамики у больных хронической сердечной недостаточностью: фокус на галектин-3. **Российский кардиологический журнал**. 2022;27(4):4957. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4957. EDNCJWOGA [Scopus].

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида

АГ – артериальная гипертензия

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИММ – индекс массы миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

КСО – конечный систолический объем

КСР – конечный систолический размер

КРС – кардиоренальный синдром

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛЖ – левый желудочек

СД – сахарный диабет

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СКФ<sub>СКД-EP1</sub> – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ФВ – фракция выброса

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

НУНА – Нью-Йоркская ассоциация сердца

ХБП – хроническая болезнь почек

ХС – холестерин

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХСН<sub>нФВ</sub> - ХСН с низкой ФВ ЛЖ

ХСН<sub>пФВ</sub> – ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ

ХСН<sub>сФВ</sub> – ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ

ШОКС – шкала оценки клинического состояния

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография