

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Казадаева Анна Васильевна

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

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Подзолков Валерий Иванович

Москва – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

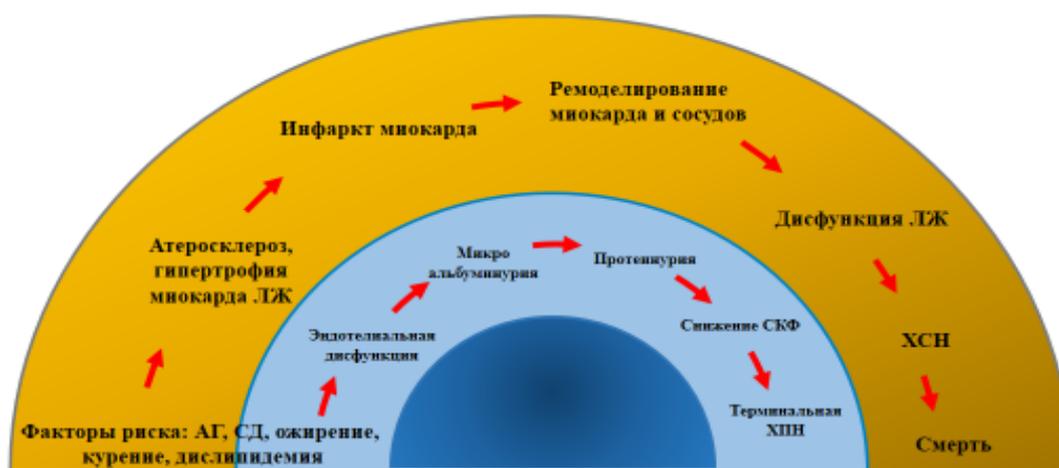
ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.1 Современный взгляд на патофизиологические механизмы развития кардиоренального синдрома.....	11
1.2 Эпидемиология.....	12
1.3 Классификация кардиоренального синдрома.....	12
1.3.1 Острый кардиоренальный синдром (тип 1): острая сердечная недостаточность, вызывающая ОПП .....	14
1.3.2 Кардиоренальный синдром 2 типа или хронический кардиоренальный синдром.....	16
1.3.3 Острый кардиоренальный синдром (тип 3) .....	18
1.3.4 Хронический кардиоренальный синдром (тип 4): ХБП, ведущий к прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний и смерти.....	19
1.3.5 Вторичный кардиоренальный синдром (тип 5): системное заболевание, ведущее к одновременной сердечной и почечной недостаточности .....	21
1.4 Диагностика КРС.....	22
1.4.1 Стандартные лабораторные методы исследования .....	23
1.4.2 Биохимические маркеры диагностики КРС .....	28
1.4.2.1 Кардиоспецифические биомаркеры .....	28
1.4.2.2 Почечные специфические биомаркеры.....	29
1.4.2.3 Кардиоренальные биомаркеры .....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	37
2.1 Дизайн исследования .....	37
2.2 Общеклиническая характеристика пациентов, включённых в исследование ..	39
2.3. Инструментальная диагностика .....	44
2.4 Лабораторные методы исследования .....	45
2.5 Методы статистического анализа.....	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48

3.1 Взаимосвязь уровня галектинв-3 с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. ....	48
3.1.1 Взаимосвязь с наличием и степенью АГ .....	48
3.1.2 Взаимосвязь с дислипидемией .....	49
3.1.3 Взаимосвязь с ожирением.....	51
3.1.4 Взаимосвязь с метаболическим синдромом .....	54
3.2 Взаимосвязь уровня галектина-3 с провоспалительными маркерами.....	57
3.2.1 Взаимосвязь уровня галектина-3 со скоростью оседания эритроцитов.....	57
3.2.2 Взаимосвязь уровня галектина-3 с уровнем фибриногена.....	59
3.3 Взаимосвязь уровня галектина-3 с NT-proBNP .....	60
3.4 Эхокардиографические показатели пациентов в исследуемых группах и их взаимосвязь с галектином-3.....	63
3.4.1 Взаимосвязь уровня галектина-3 с фракцией выброса ЛЖ .....	64
3.5 Взаимосвязь уровня галектина-3 с наличием и характеристиками ХБП .....	65
3.5.1 Взаимосвязь уровня галектина-3 с лабораторными маркерами ХБП .....	65
3.5.2 Взаимосвязь уровня галектина-3 со стадиями ХБП. ....	66
3.6 Гендерные особенности уровня галектина-3 .....	67
3.7 Многофакторный регрессионный анализ .....	69
3.8 Анализ риска развития ХБП у больных ХСН в зависимости от уровня галектина-3 .....	70
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	72
ВЫВОДЫ.....	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в настоящее время, формирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с ишемической болезнью сердца остается актуальной проблемой [1,2]. Сочетание сердечной недостаточности и почечной недостаточности получило название кардиоренального синдрома. Он является закономерным этапом кардиоренального континуума и, возможно, представляет собой лишь малое звено кардиоренально-церебрально-метаболической оси [3], Рисунок 1.



*\*Dzau et al. Circulation. 2006; 114: 2850–2870*

Рисунок 1 – Сердечно-сосудистый и почечный континуум с изменениями по факторам риска

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 [3,4,5]. 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) [3,6]. В свою очередь ХБП является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и смерти [7].

По данным Acute Decompensate Heart Failure National Registry (ADHERE) КРС диагностируется у 30-90% с сердечной недостаточностью [6]. 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) [6,7].

В патогенезе КРС у больных ХСН важная роль принадлежит микроциркуляторным расстройствам, а также эффектам различных биологически активных молекул [8]. Несмотря на достаточно подробное описание общих патогенетических механизмов развития КРС, традиционно особое внимание уделялось изучению гипертонической нефропатии, а также острых форм кардиоренальных взаимодействий [2,3,9], 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 морфофункционального 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 [10]. 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 [9,11].

В работах отечественных и зарубежных исследователей галектин-3 рассматривается как кардиоспецифичный маркер фиброза миокарда при ХСН [10,12], а также описаны корреляции его уровня со степенью снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у больных с хроническими заболеваниями почек [13]. 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 исследования**

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.

Автором данного исследования обследован 71 пациент. План обследования был составлен в соответствии с целями и задачами исследования. Выводы и практические рекомендации диссертации основаны на результатах обследования группы. Полученные автором результаты научно обоснованы, достоверность подтверждена проведенным статистическим анализом.

### **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 планируется исследовать уровень галектина-3 в плазме крови в качестве биомаркера развития кардиоренального синдрома 2 и 4 типов.
2. Впервые планируется оценить уровень галектин-3 в плазме крови у больных ХСН и кардиоренальным синдромом 2 и 4 типов в зависимости от степени снижения СКФ.
3. Впервые планируется изучить влияние почечной дисфункции на уровень галектина-3 у пациентов с ХСН с сохраненной, промежуточной и пониженной фракцией выброса ЛЖ.
4. Впервые планируется изучить 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 наблюдательное 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). Материалы диссертации были представлены в качестве докладов на Всероссийской научно-практической конференции «Медицинская весна – 2020», а также стендовый доклад на 29<sup>th</sup> European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (ESH) с последующей печатной работой в Journal of Hypertension, электронный постер и публикация тезисов на Европейском конгрессе по сердечной недостаточности Heart Failure Congress (Испания, Барселона, 2020).

### **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. 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 публикаций 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Современный взгляд на патофизиологические механизмы развития кардиоренального синдрома

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой частой причиной смерти при хронической болезни почек (ХБП), в свою очередь ХБП является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и смерти. [11]. Учитывая рост заболеваемости ведущих причин ХБП – сахарного диабета, артериальной гипертензии, ожирения, – повсеместный рост больных с хроническим заболеванием почек стал своего рода «немой эпидемией».

Сердечная недостаточность (СН) является наиболее распространенной причиной госпитализации людей в возрасте от 65 лет и старше и составляет значительную долю всех госпитализаций и затрат на медицинское обслуживание [1,12]. Полное понимание этого двустороннего взаимодействия между сердцем и почкой до сих пор до конца не выяснено [2]. В условиях ОСН развитие острой почечной недостаточности очень распространено и встречается от 10% до 40% пациентов. Несмотря на высокую распространенность, снижение функции почек по-прежнему представляет собой диагностическую, прогностическую и терапевтическую проблему [5,6,13].

Термин кардиоренальный синдром (КРС) относится к состоянию, при котором либо нарушение функции почек возникает в результате сердечной дисфункции, или же нарушение функции почек отрицательно влияет на структуру и функцию сердца. Декомпенсация острой сердечной недостаточности может вызвать как острое повреждение почек, так и стать причиной развития хронической болезни почек в результате активации симпатической нервной системы, РААС, а также медиаторов воспаления и фиброза [5,6,7,8]. В свою очередь острое повреждение почек (ОПП) может спровоцировать сердечную недостаточность из-за нарушения сократимости и гибели миоцитов. ХБП независимо увеличивает риск ССЗ, способствуя гипертрофии миокарда, коронарному атеросклерозу и

перегрузке жидкостью. Широко распространенные состояния, такие как диабет и гипертония, и менее распространенные – аутоиммунные заболевания, амилоидоз, легочная артериальная гипертензия и сепсис, могут одновременно поражать сердце и почки [7,8,9,14].

## 1.2 Эпидемиология

Хроническая почечная недостаточность чрезвычайно широко распространена у пациентов с сердечной недостаточностью: она встречается с частотой от 20 % до 57 % у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и от 30 % до 67 % у пациентов с ОСН [10,14]. Среди тех, кто был госпитализирован по поводу ОСН, частота встречаемости ухудшения функции почек в период госпитализации колебалась от 10 % до 40 % [5,12]. Как упоминалось ранее, эту широкую вариативность можно объяснить различным пороговым значениям, которые используются для определения снижения функции почек, различными характеристикам исследуемой популяции и разной степенью диагностической точности доступных методов исследования.

К факторам риска развития почечной дисфункции можно отнести возраст, мужской пол [13], ранее известную почечную недостаточность [14], сахарный диабет, предшествующий анамнез сердечной недостаточности [15,16], высокое и низкое систолическое артериальное давление, значительное падение систолического артериального давления [15,17], фибрилляцию предсердий, низкий уровень натрия в сыворотке крови [10], легочную недостаточность, прием петлевых или тиазидных диуретиков [18]. Следует отметить, что фракция выброса левого желудочка не является достоверным фактором риска развития снижения функции почек [19].

## 1.3 Классификация кардиоренального синдрома

Учитывая известные факторы риска развития почечной дисфункции и

условия ее возникновения, группа ученых Acute Dialysis Quality Initiative предложила классификацию, в которую вошли 5 типов кардиоренального синдрома [2,3,17]. Классификация КРС представлена в Таблице 1 [20].

Таблица 1 – Классификация кардиоренального синдрома

Тип	Название	Клинические ситуации
1	Острый кардиоренальный синдром	Острая патология почек при острый коронарный синдром, острая сердечная недостаточность, декомпенсации хронической сердечной недостаточности, тромбоэмболия легочной артерии, после коронароангиографии, хирургических вмешательств на сердце
2	Хронический кардиоренальный синдром	Хроническая болезнь почек при хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца, артериальная гипертензия, кардиомиопатий, пороков сердца и др.
3	Острый ренокардиальный синдром	артериальная гипертензия, острый коронарный синдром, острая сердечная недостаточность, нарушение ритма и проводимости сердца при острой патологии почек
4	Хронический ренокардиальный синдром	Патология сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, кальциноз структур сердца, клапанные пороки сердца, инфаркт миокарда) при хронической болезни почек
5	Вторичный кардиоренальный синдром	Системная патология с поражением и сердца, и почек

Эта классификация является шагом вперед в поисках понимания сложности кардиоренального взаимодействия [20]. Однако применение в клинической

практике имеет некоторые трудности, связанные с проблемами в выделении «чистых» типов КРС, так как весьма часто имеется сочетание разных типов кардиоренальных взаимодействий, что создает необходимость дальнейшего изучения механизмов развития, подходов к диагностике, разработке классификационных критериев каждого типа КРС [2,17]. Разработка алгоритмов диагностики и стратегий лечения различных типов КРС должна основываться на знании уникальных патофизиологических механизмов каждого из них.

### **1.3.1 Острый кардиоренальный синдром (тип 1): острая сердечная недостаточность, вызывающая ОПН**

КРС 1 типа встречается примерно у 25% пациентов, которые были госпитализированы по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) [21]; обычно проявляется при остром сердечном заболевании, таком как ОСН, а также может развиваться на фоне ишемических (острый коронарный синдром, осложнения кардиохирургических операций) или не ишемических (порок клапанов сердца, тромбоэмболия легочной артерии) заболеваний сердца. В 60 % пациенты уже имеют ХБП, которая способствует развитию ОПН.

Важную роль при развитии КРС 1-го типа отводится гемодинамическим нарушениям, которые приводят к снижению почечного артериального кровотока и, как следствие, падению СКФ. Так использование йодсодержащего контрастного вещества при проведении коронароангиографии вызывает преходящую вазоконстрикцию почек и гипоксию мозгового вещества почек, а также оказывает прямое хемотоксическое воздействие на клетки почечных канальцев. Его использование является основной причиной ОПН при ОКС и плановых процедурах с использованием контрастного вещества. При коронарографии почки подвергаются гипотермическому снижению перфузии, что, в свою очередь приводит к снижению перфузии почек на фоне провоспалительного состояния [17,22]. Экстракорпоральный контур, используемый в хирургии искусственного кровообращения, активизирует системные факторы и высвобождает каталитическое

железо из гема, которое в свою очередь вызывает ОПП при пониженной температуре [23]. При всех формах КРС 1 типа существует риск прогрессирования почечного повреждения до терминальной стадии почечной недостаточности [24].

В патогенезе КРС 1 типа немаловажная роль отводится не гемодинамическим механизмам, таким как:

1. Активация симпатической нервной системы и РААС.
2. Наличие хронического воспалительного процесса.
3. Фармакологическое лечение сахарного диабета (метформин может оказывать отрицательный инотропный эффект из-за продукции молочной кислоты).
4. Наличие онкологических заболеваний и их лечение (химиотерапевтические препараты приводят к аномальному производству мочевой кислоты с прямым ингибирующим действием на миокард и тубулоинтерстициальные структуры почек) [25,28].

Важной отличительной чертой КРС 1 типа является окислительный стресс, при котором отмечено значительное увеличение продукции циркулирующих активных форм кислорода (АФК) в сочетании повышением уровней НАДФН-оксидазы и миелопероксидазы (МПО) и с повышением экспрессии провоспалительных медиаторов – интерлейкина-6 (ИЛ-6) [26]. При этом МПО выступает первичным ферментом в генерации АФК [6].

Таким образом характерными чертами КРС типа 1, описанными в литературе на сегодняшний день, являются:

1. Более высокий риск смерти в первую очередь связан с не почечными осложнениями (шок, инфекция и аритмии), возникшими во время госпитализации, а не обусловлен повышением креатинина как такового.
2. Внутривенное введение йодсодержащего контрастного вещества в сочетании с искусственным кровообращением инициирует ОПП за счет временного снижения почечного кровотока и гипоксии мозгового вещества почек с последующей прямой химиотоксичностью для клеток почечных канальцев [17, 27,28,29]. Схематически 1-й тип острого кардиоренального синдрома можно представить следующей схемой (Рисунок 2).

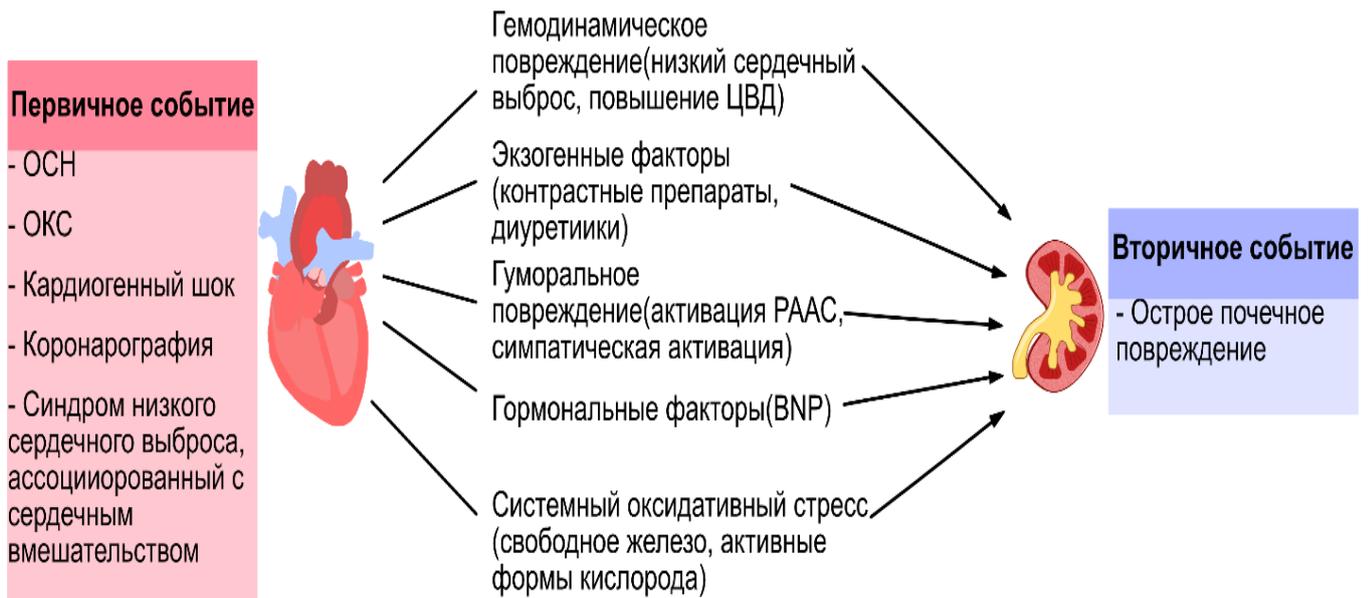


Рисунок 2 – Кардиоренальный синдром 1 типа

### 1.3.2 Кардиоренальный синдром 2 типа или хронический кардиоренальный синдром

Исследования показали, что хронические ССЗ в некоторых случаях приводят к возникновению и прогрессированию ХБП и, в частности, к развитию КРС типа 2 [30]. Такие установленные факторы риска атеросклероза, как сахарный диабет, гипертония и курение, независимо связаны с развитием ХБП [31]. Систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка приводит к изменениям нейрогормональной активации, нарушению почечной гемодинамики и множеству неблагоприятных процессов, ведущих к апоптозу и почечному фиброзу [32]. Так, согласно Программе ранней оценки функции почек Национального фонда почек, ХБП была связана с такими заболеваниями сердечно-сосудистой системы как инфаркт миокарда, инсульт [33,34] и кальцифицирующий атеросклероз, который развивается вследствие нарушения минерального обмена, и как следствие приводит к гиперфосфатемии, а также относительному дефициту витамина D и вторичному гиперпаратиреозу [35]. Гиперфосфатемия стимулирует трансформацию гладкомышечных клеток сосудов в клетки, подобные остеобластам, которые через Pit-1 рецепторы начинают синтезировать кристаллы

внеклеточного гидроксиапатита кальция в гладкомышечном слое артерий [36]. Таким образом, пациенты с КРС 2 типа чаще имеют кальцификацию сосудов, сниженную эластичность сосудистой стенки и более высокую степень хронического повреждения органов вследствие сосудистых нарушений [37].

Приблизительно половина пациентов с хронической сердечной недостаточностью имеет признаки ХБП (рСКФ  $<60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) [38]. При ХБП отмечена резистентность к диуретикам и более высокая степень непереносимости препаратов ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [35,39]. Отмечено, что бессимптомные церебральные инфаркты, которые были выявлены по данным магнитно-резонансной томографии, связаны с быстрым снижением функции почек примерно у 30% пациентов [40]. Это предполагает возможность того, что системный атеросклероз способствует более быстрому прогрессированию ХБП. Необходимы дальнейшие исследования системного и прямого воздействия атеросклероза на почки (Рисунок 3).

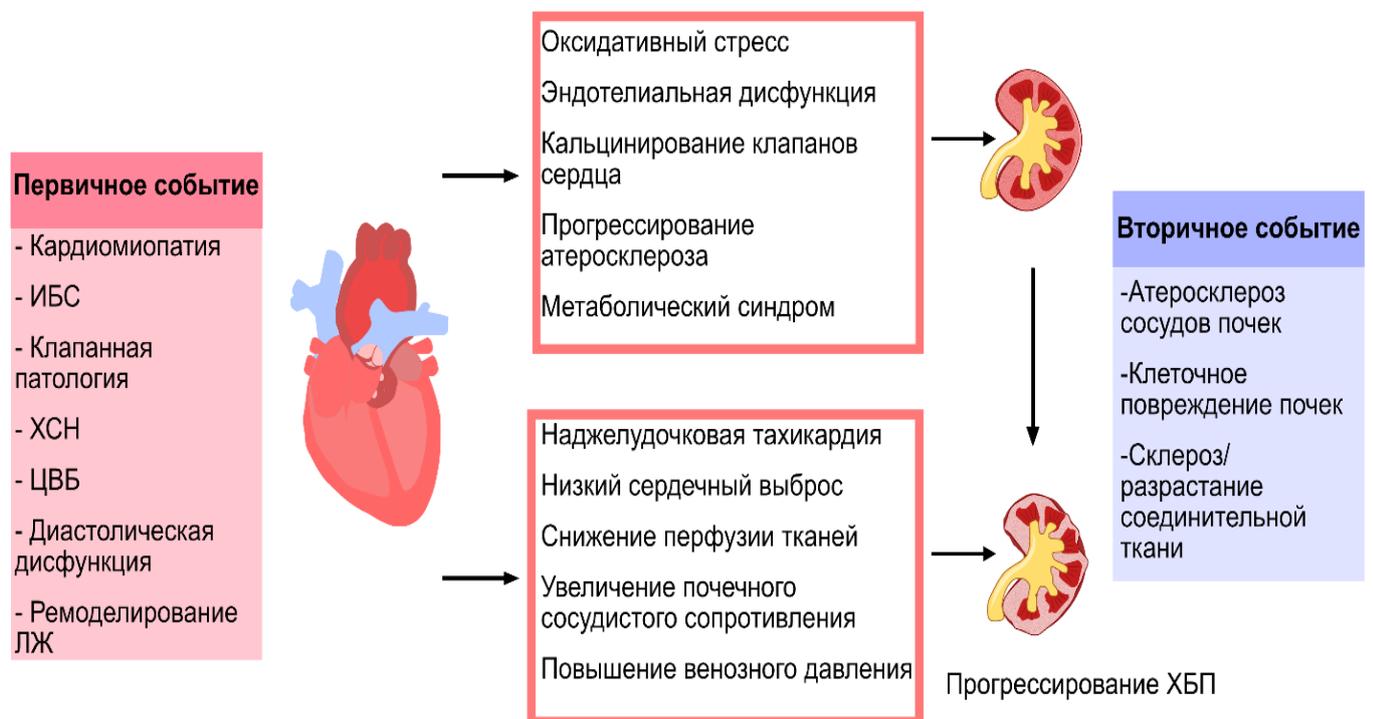


Рисунок 3 – Схематическое изображение кардиоренального синдрома 2 типа

### 1.3.3 Острый кардиоренальный синдром (тип 3)

КРС 3-го типа, также определяемый как острый КРС возникает, при остром повреждении почек (ОПП) способствует и/или ускоряет развитие острого повреждения сердца. ОПП может прямо или косвенно вызвать острое сердечное событие, вызванное окислительным стрессом и секрецией нейрогормонов после ОПП (Рисунок 4) [41].

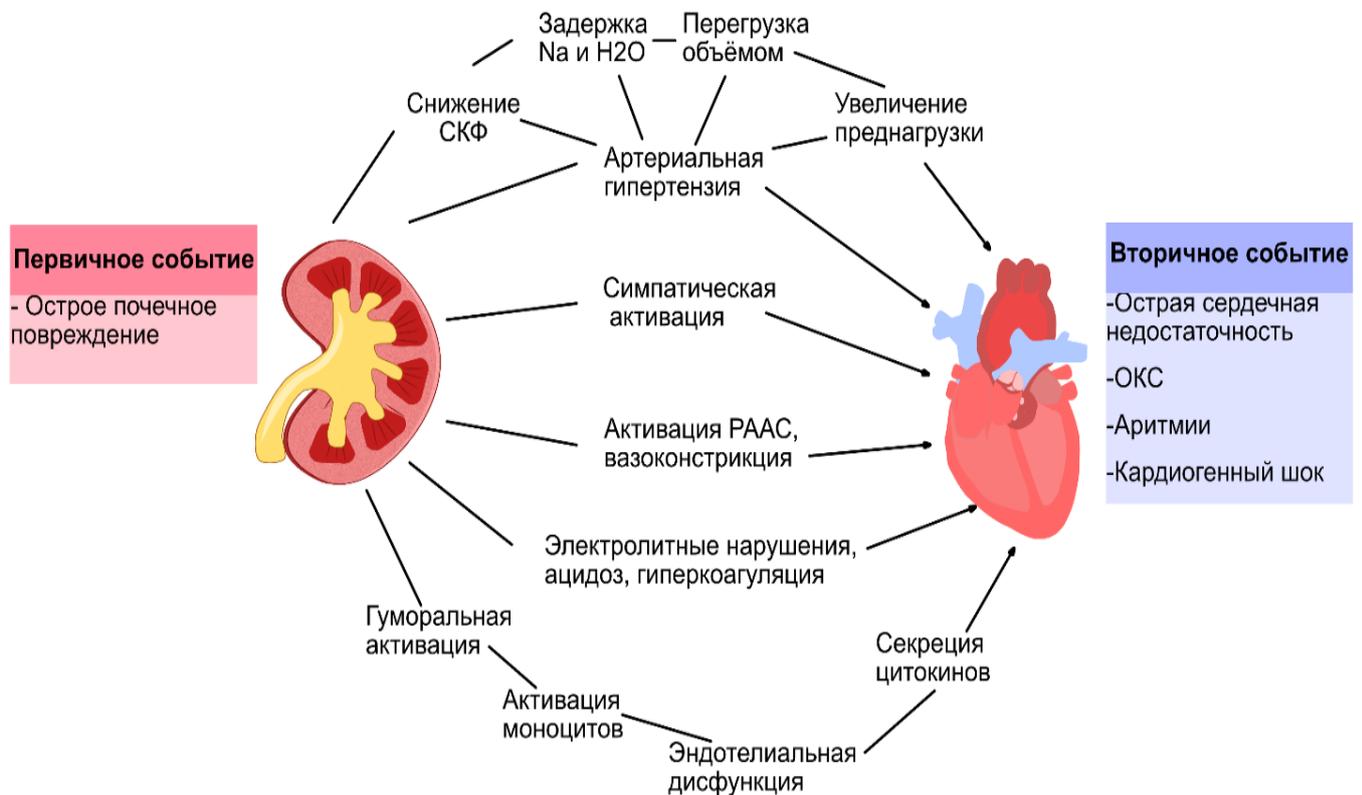


Рисунок 4 – Схематическое изображение кардиоренального синдрома 3 типа

К другим триггерам повреждения и дисфункции сердца можно отнести связанную с ОПП перегрузку объемом, метаболический ацидоз и электролитные нарушения, такие как гиперкалиемия и гипокальциемия. У пациентов с ОПП также были описаны острая дисфункция левого желудочка и ускоренное развитие фиброза [42]. Развитие КРС типа 3 приводит к задержке натрия и воды, увеличению объема циркулирующей крови, перегрузке объемом и, как следствие, – выраженной одышке и периферическим отекам [43]. Вполне возможно, что

развитие КРС типа 3 может спровоцировать возникновение ОКС, инсульта или другое острое сердечно-сосудистого событие, однако необходимы дополнительные исследования для оценки риска этих событий, изучения их тонких механизмов и разработки методов их профилактики [30].

#### **1.3.4 Хронический кардиоренальный синдром (тип 4): ХБП, ведущий к прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний и смерти**

Существует дифференцированная и независимая связь между тяжестью ХБП, которая оценивается по исходной СКФ, и частотой ССЗ [44]. Метаанализ 39 исследований (1 371 990 участников) выявил значимую независимую связь между тяжестью ХБП и риском смерти от различных причин [45]. В этом обзоре смертность от ССЗ составила более 50% от всех смертельных случаев. Также в 13 исследованиях сообщалось о возникновении КРС 4 типа, главным образом, в группах, находящихся на диализе [30]. При КРС 4 типа снижение функции почек влияет на исходы ССЗ, затрудняя традиционное лечение ИБС или хронической сердечной недостаточности [46]. Доказано, что азотемия и гиперкалиемия ограничивают использование лекарственных средств, которые являются антагонистами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА-II) и антагонистов минералокортикоидных рецепторов [47]. Гиперфосфатемия и вторичный гиперпаратиреоз зачастую вызывают кальцификацию коронарных сосудов и клапанов из-за «остеобластической» трансформации гладкомышечных клеток сосудов. Гипертрофия левого желудочка, возникающая вследствие перегрузки давлением и вторичной артериальной гипертензии, а также кальцификации аортального клапана, начинает формироваться уже при ХБПс2, но особенно распространена у пациентов, находящихся на гемодиализе и преддиализе [48], (Рисунок 5).

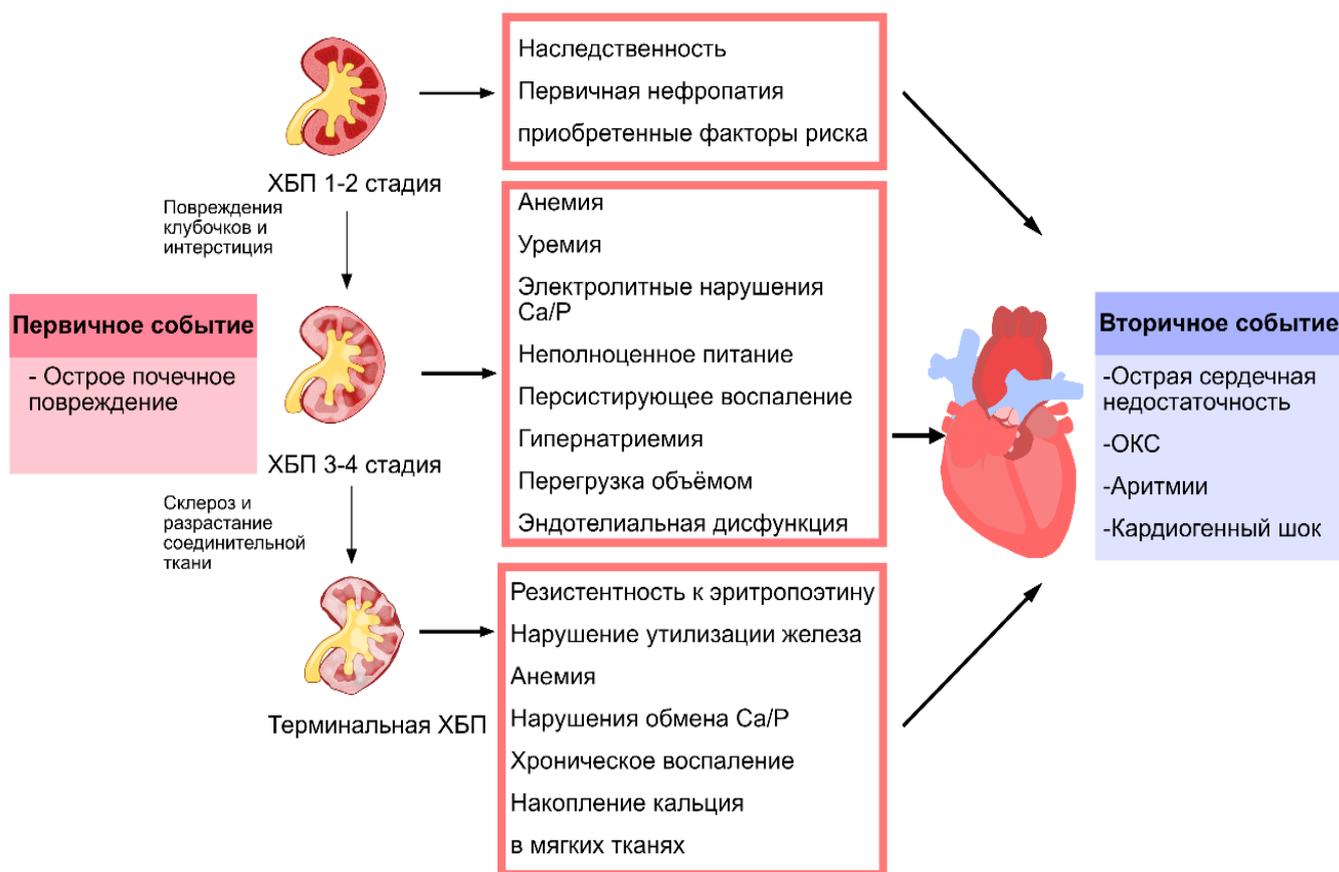


Рисунок 5 – Схематическое изображение КРС 4 типа

Хроническое воспаление, инсулинорезистентность, гиперго-моцистеинемия также способствуют ускорению сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП [49]. По мере снижения СКФ может происходить постепенное накопление целого спектра токсинов ( $\beta$ 2-микроглобулин, гуанидины, фенолы, индолы, алифатические амины, фураны, полиолы, нуклеозиды, лептин, сывороточный амилоидный белок А, асимметричный диметиларгинин, паратиреоидный гормон и ингибиторы эритропоэза), которые способствуют развитию воспалительного процесса на фоне прогрессирующей ХБП. Натрийуретический пептид в-типа (BNP) и родственный N-терминальный proBNP (NT-proBNP) повышены у пациентов с ХБП по сравнению с сопоставимыми по возрасту и полу когортами с сохраненной функцией почек, отражая повреждение клеток миокарда вследствие гипертонии, объемной перегрузки, гипертрофии и фиброза миокарда [49,50,51].

### **1.3.5 Вторичный кардиоренальный синдром (тип 5): системное заболевание, ведущее к одновременной сердечной и почечной недостаточности**

Кардиоренальный синдром 5 типа является недавно установленным клиническим синдромом, и полные эпидемиологические данные о нем отсутствуют. Однако установлено, что КРС 5 типа включает в себя многие клинические синдромы, когда сердце и почки вовлекаются вторично по отношению к общему патологическому триггеру, например при сепсисе, циррозе печени, системных заболеваниях, таких как системная красная волчанка, гранулематоз Вегенера, саркоидоз или токсическое действие лекарственных препаратов [52]. Так, например, при сепсисе наблюдается фульминантное повреждение почек и сердца с яркими клиническими проявлениями заболевания. [20,52]. При циррозе печени – длительно текущем хроническом заболевании, КРС 5 типа имеет непредсказуемое начало, дисфункция почек и сердца может развиваться медленно, пока не будет достигнута критическая точка и не наступит декомпенсация заболевания [20,53], (Рисунок 6).

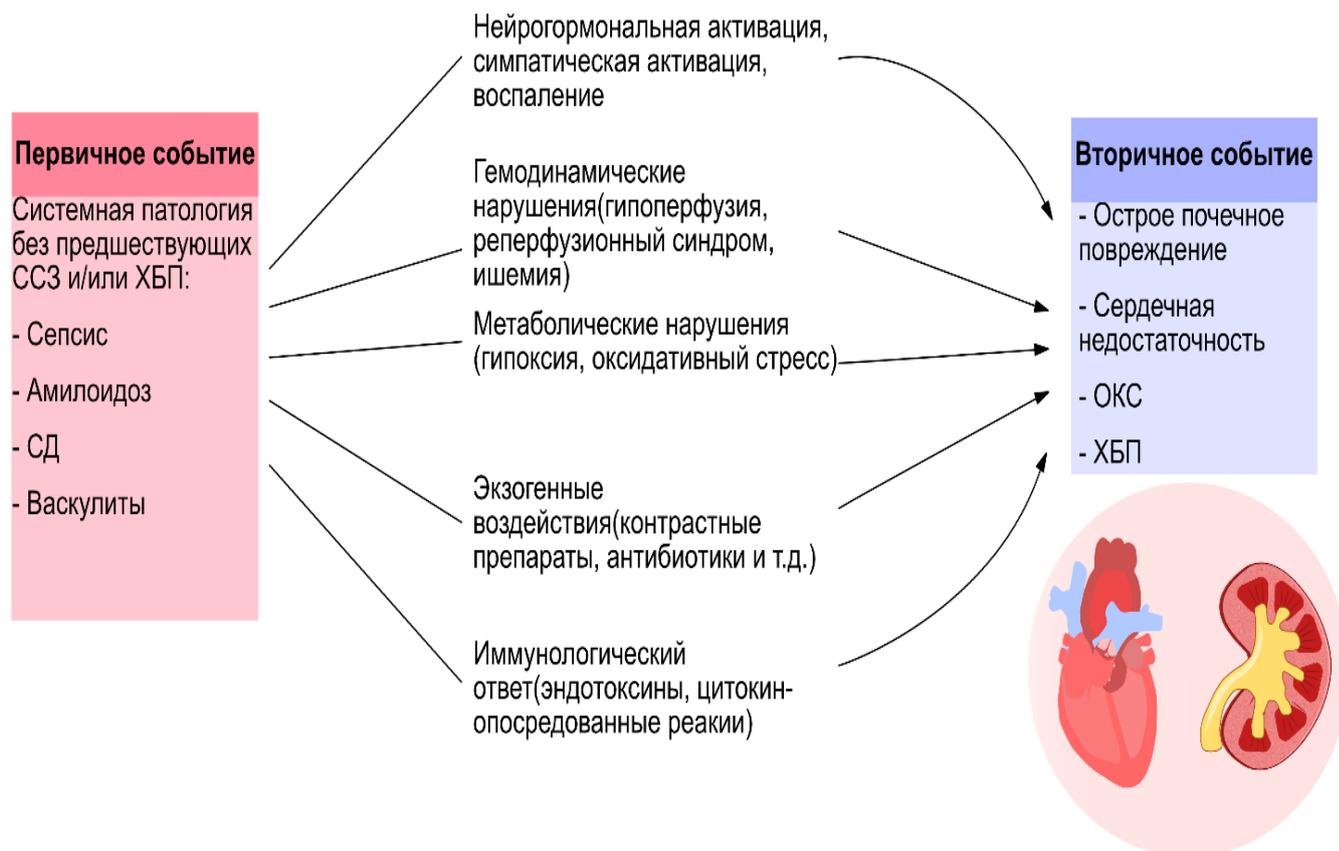


Рисунок 6 – Схематическое изображение КРС 5 типа

Механизм повреждения почечной ткани развивается однотипно, независимо от причин, которые вызвали поражение почек (аутоиммунный или инфекционный воспалительный процесс, метаболические нарушения, интоксикации и т.д.).

#### 1.4 Диагностика кардиоренального синдрома

В большом количестве проведенных исследований выявлено, что прогрессирование хронических заболеваний почек, вне зависимости от их причины, определяется совокупностью действия клеточных и молекулярных механизмов, которые с биологической точки зрения представляют собой комплекс реакций, направленных на репарацию тканей организма в ответ на их повреждение [11]. В течение последнего десятилетия накопилось множество доказательств того, что неблагоприятные исходы хронической болезни почек возможно предотвратить

или отсрочить своевременными вмешательствами на ранних стадиях [3,40,54,55]. Учитывая недостаточную достоверность классических маркеров функции почек в течение длительного времени, необходим поиск более конкретных и точных маркеров, дающих однозначное представление о функциональном состоянии почек при ХСН.

Идеальный маркер должен быть независимым от мышечной массы, отражать фактическую почечную фильтрацию во время ее измерения и быть чувствительным к изменениям скорости клубочковой фильтрации (СКФ), чтобы сигнализировать врачам о значимых изменениях вскоре после их появления. В отличие от сердечных биомаркеров, которые указывают на повреждение и перегрузку миокарда (тропонин, креатинкиназы и натрийуретические пептиды), в нефрологии отсутствуют одобренные маркеры ОПП в крови или моче. Таким образом, текущая парадигма заключается в том, что вывод о наличии ОПП делается лишь на основании снижения СКФ, однако в настоящее время ведется поиск «ранних» маркеров почечного повреждения при помощи инструментальных и лабораторных методов исследования [20,50,55].

#### **1.4.1 Стандартные лабораторные методы исследования**

*Соотношение мочевины (BUN) к сывороточному креатинину (sCr).* В норме составляющее от 10:1 до 20:1, у пациентов с сердечной недостаточностью и КРС, как правило, превышает 20:1, что обычно обусловлено усилением реабсорбции мочевины в проксимальных канальцах вследствие гиповолемии и / или повышением центрального венозного давления у пациентов с сердечной перегрузкой по объему. На соотношение BUN / sCr могут оказывать влияние желудочно-кишечные кровотечения (гиповолемия из-за кровопотери) и пожилой возраст (уменьшение мышечной массы) [23,56].

*pСКФ* является независимым предиктором исходов у пациентов с сердечной недостаточностью как у пациентов со сниженной, так и у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ [45,50]. *pСКФ* измеряется в мл/мин / 1,73 м<sup>2</sup>, отражает количество

функционирующих нефронов и рассчитывается в соответствии с различными уравнениями (Cockroft-Gault, MDRD-1, MDRD-2, СКД-EPI) для определения стадий ХБП.

Формула Кокрофта-Голта (Cockroft-Gault) – первая из разработанных формул для оценки клиренса креатинина.

*Формула Кокрофта-Голта -  $[140 - \text{возраст (лет)}] * \text{вес тела (кг)} * [10,05 \text{ (женщины)} \text{ или } 10,23 \text{ (мужчины)}] / \text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}$ .*

Среди недостатков формулы можно выделить ее неточность при нормальных или незначительно сниженных значениях [5,56,57].

Формула MDRD:

*MDRD (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) СКФ<sup>§</sup> =  $175 \times (\text{креатинин сыворотки, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}$  СКФ<sup>§</sup> =  $175 \times (\text{креатинин сыворотки, мкмоль/л}/88,4)^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}$*

Примечание: § для женщин результат умножают на 0,742.

Эта формула выведена на основании определения почечного клиренса у пациентов белой и негроидной рас. Так же существует упрощенное уравнение MDRD (MDRD-2). Среди недостатков этой формулы так же можно выделить ее неточность при нормальных или незначительно сниженных значениях креатинина [58,59].

Формула СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) повышает точность расчетов в области значений 60–90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Формула СКД-EPI по уровню креатинина:

*СКФ =  $141 \times \min(\text{СКР}/k, 1)^\alpha \times \max(\text{СКР}/k, 1) - 1,209 \times 0,993^{\text{возраст}}$  [ $\times 1,018$  для женщин] [ $\times 1,159$  для лиц негроидной расы]*

Примечание: СКР – креатинин сыворотки крови (мг/дл); k – 0.7 (для женщин) или 0.9 (для мужчин).

Необходимая для расчета формуле выбирается исходя из уровня креатинина, пола и расовой принадлежности. Из таблицы исключены формулы расчета для азиатов и лиц негроидной расы в связи с отсутствием таковых в исследуемой нами группе больных, Таблица 2 [56,60,61].

Таблица 2 – Формула СКД-ЕРІ, 2009 г., модификация 2011 г

Раса	Пол	Креатинин сыворотки, мг/100 мл	Формула
Белые и остальные	Женский	$\leq 0,7$	$144 * (0,993)^{\text{Возраст} * \text{Кр}/0,7}^{-0,328}$
Белые и остальные	Женский	$> 0,7$	$144 * (0,993)^{\text{Возраст} * \text{Кр}/0,7}^{-1,21}$
Белые и остальные	Мужской	$\leq 0,9$	$141 * (0,993)^{\text{Возраст} * \text{Кр}/0,9}^{-0,412}$
Белые и остальные	Мужской	$> 0,9$	$141 * (0,993)^{\text{Возраст} * \text{Кр}/0,9}^{-1,21}$

Формула СКД-ЕРІ является современным методом оценки фильтрационной способности почек [31,56,57,58]. Исследования показали, что уравнение СКД-ЕРІ дает более точную оценку скорости клубочковой фильтрации и является более чувствительной даже к незначительному снижению почечной функции.

Определение скорости клубочковой фильтрации – очень важный показатель при диагностике и оценки динамики заболевания при хронической болезни почек, позволяющий определить стадию заболевания [57,62,63].

В зависимости от значений СКФ и показателей маркеров повреждения почек выделяют 5 стадий хронической болезни почек:

Стадия 1: СКФ ( $\geq 90$  мл/мин) + повышенные значения одного из маркеров повреждения почек; Например, протеинурия с нормальной СКФ; изолированная гематурия с нормальной СКФ (например, IgA нефропатия).

Стадия 2: умеренно сниженная СКФ (60-89 мл/мин) + другой маркер повреждения почек. Примеры такие же, как и для стадии 1, но с небольшим снижением СКФ.

Стадия 3: умеренно сниженная СКФ. Подразделяется на: Стадию 3а (45-59 мл/мин) и Стадию 3б (30-44 мл/мин). Эта стадия сопровождается увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Стадия 4: выраженное снижение СКФ (15-29 мл/мин). Стадия, на которой может применяться заместительная почечная терапия: трансплантация и/или диализ.

Стадия 5: терминальная почечная недостаточность (СКФ  $< 15$  мл/мин): Все пациенты требуют заместительной почечной терапии (диализ или

трансплантация почек) [25,57,58].

*Уровень натрия (Na).* Уровень натрия ( $\text{Na}^+$ ) измеряется в мэкв/л или ммоль/л. Нормальные значения составляют от 136 до 145 ммоль/л. Значения от 121 до 135 ммоль/л расцениваются как гипонатриемия легкой до умеренной степени, а значения  $<121$  ммоль/л определяют тяжелую гипонатриемию. Измерение натрия является простой методикой, доступной практически во всех лабораториях.  $\text{Na}^+$  является первичным катионом во внеклеточной жидкости у людей и основным определяющим фактором объема внеклеточной жидкости. У пациентов с ХСН гипонатриемия стимулирует неосмотическое высвобождение вазопрессина, активируемое симпатикотонией и гиперактивацией системы РААС [20,57].

При развитии КРС гипонатриемия классифицируется как дилуционная, если она вызвана гиперволемией или эволемией, и как истощение, если она связана с гиповолемией. Гипонатриемия присутствует у 15-28 % госпитализированных пациентов. Гипонатриемия может быть многофакторной: нейрогормональная активация, повышенное высвобождение вазопрессина, прием диуретиков, в особенности тиазидных. Неоднократно доказано, что гипонатриемия является фактором неблагоприятного прогноза при ХСН [20,57,58,64].

*Уровень калия (K).* Уровень калия ( $\text{K}^+$ ), измеряемый в мг/дл или ммоль/л, в норме составляет от 3,5 до 5,0 ммоль/л. У 10-38 % пациентов, госпитализированных по поводу ХСН, причиной электролитных нарушений является прием ингибиторов АПФ. Также повышенный уровень калия регистрируется у 10% амбулаторных пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, при этом риск гиперкалиемии увеличивается с возрастом пациентов, а также ассоциирован с диабетом и нарушением функции почек [65].

*Гемоглобин (Hb)* измеряется в г/дл или в г/л. Нормальные значения зависят от пола и возраста, составляя у взрослых мужчин от 130-160 г/л; у женщин 120-150 г/л. Анемия часто встречается и при хронической сердечной недостаточности и при хронической болезни почек. У пациентов с сердечной недостаточностью важно определить, является ли снижение гемоглобина истинной анемией или является следствием гемодилуции из-за гиперволемии [23,58,66]. Так как причины анемии

при ХСН разнообразны, для их установления необходима весьма обширная программа дообследования, включающая проведение лабораторных методов диагностики, таких как с общий анализ крови с определением гематокрита, уровня железа, общей железосвязывающей способности сыворотки, уровня ферритина и оценкой функции почек. Частота анемии при КРС сильно различаются, часто достигая (а иногда и превышая) 50 % пациентов. Почечная недостаточность и провоспалительные цитокины способствуют развитию «анемии хронических заболеваний» у большинства пациентов с КРС, что приводит к несоответствующей продукции эритропоэтина и недостаточному использованию железа. При ХБП анемия связана с более высокой заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [18,66,67].

#### *Анализ мочи*

В анализах мочи определяются следующие показатели:

1. Осмоляльность и удельный вес мочи. Нормальные значения: минимум от 50 до 100 мОсмоль / кг без АДГ до максимум от 900 до 1200 мОсмоль/кг. В большинстве случаев удельный вес мочи увеличивается на 0,001 на каждые 35-40 мОсмоль/кг увеличения осмоляльности. Более высокие значения указывают на обезвоживание, а более низкие – на гипергидратацию. Значения удельного веса <1,022 после 2 часов голодания указывают на нарушение концентрирующей способности почек. Значения > 1,035 могут указывать на глюкозурию [30,32].

2. Белок в моче (альбумин): концентрация белка в моче измеряется в мг/дл в 24-часовом сборе мочи или случайном образце мочи. Нормальные значения составляют <150 мг / день или <10 мг / 100 мл в одном образце. Тяжесть протеинурии измеряется по 5-балльной шкале, где Trace = 150/24 часа, 1+ = от 200 до 250 мг / 24 часа, 2+ = от 0,5 до 5 г / 24 часа, 3+ = 2,5 мг / 24 часа. ч и 4+ = /> 7 г / 24 ч. [68,69] Другим методом стратификации протеинурии по степени тяжести является тест на сульфосалициловую кислоту (SSA) по 6-балльной шкале: 0 = 0 мг/дл, следовые количества = от 1 до 10 мг/дл, от 1 + 15 до 30 мг/дл, 2+ = от 40 до 100 мг/дл, 3+ = от 150 до 300 мг/дл и 4+ => 500 мг/дл. Альбуминурия, определяемая как секреция альбумина с мочой > 30 мг за 24 часа или > 30 мг альбумина на грамм

креатинина, связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [20,30,32,65]. Скрининг можно проводить только при отсутствии сопутствующих заболеваний. Чувствительность отношения альбумина к креатинину снижается у пациентов, получающих ИАПФ или БРА. Однако сохранение протеинурии по-прежнему подтверждает наличие ХБП [52,65,67].

3. Натрий в моче: Na в моче измеряется в ммоль/л или мэкв/л. У здоровых людей экскреция Na<sup>+</sup> с мочой примерно равна среднему потреблению с пищей [30,32,70]. Следовательно, уровень Na в моче должен быть <100 мэкв / день, если пациенты соблюдают рекомендованное ограничение Na в рационе. Уровень Na в моче <20 мг-экв / день предполагает гиповолемию, тогда как значения > 40 мг-экв / день наблюдаются при синдроме несоответствующей секреции антидиуретического гормона (SIADH) и почечной недостаточности. Na в моче зависит от объема мочи [30,71].

#### **1.4.2 Биохимические маркеры диагностики КРС**

К относительно новым почечным маркерам и того, что о них известно при остром повреждении сердца и почек относятся BNP и NT-proBNP, липокалин, связанный с нейтрофилами и желатиназой (neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)) [20,72], трансмембранный гликопротеин (Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)), каталитическое железо, цистатин С, N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза (NAG), интерлейкин-18 (ИЛ-18) [73], белок связывающий жирные кислоты печени (L-Fatty Acid-Binding Protein (L-FABP)), галектин -3 и другие [20,64,74,75].

##### **1.4.2.1 Кардиоспецифические биомаркеры**

Натрийуретические пептиды (*BNP* и *NT-proBNP*): измеряется в пг/мл. Референсные значения для BNP независимо от возраста обследуемых составляют 100 пг/мл, NT-proBNP для лиц младше 75 лет менее 125 пг/мл, для людей старше 75 лет – 450 пг/мл [76]. Отдельные значения BNP и NT-proBNP не являются

взаимозаменяемыми из-за разного периода полураспада, режимов деградации, диапазонов и пороговых значений [40,49,64,77].

Считается, что у пациентов с ожирением любой заданный уровень натрийуретических пептидов должен быть удвоен из-за повышенной их деградации в жировой ткани [78,79,80,81]. У пациентов с КРС, госпитализированных с явлениями декомпенсации ХСН, уровни натрийуретических пептидов значительно выше, чем их значения до госпитализации (> 50%), и обычно отражают перегрузку объемом и повышенное давление наполнения сердца. Нарастание азотемии из-за чрезмерной стимуляции диуреза может способствовать повышению уровня натрийуретических пептидов у госпитализированных пациентов с КРС. Поэтому уровни натрийуретических пептидов всегда следует интерпретировать вместе с показателями почечной функции. Значения NT-proBNP перед выпиской имеют высокую прогностическую ценность относительно повторной госпитализации и смерти [23,49,78].

*Тропонин* является общепризнанным маркером некроза миокарда. Повышение уровня тропонина ассоциируется с увеличением смертности при ХБП и имеет прогностическое значение для КРС 4-го [22,64,79].

В настоящее время маркерами прогрессирования ХБП являются микроальбуминурия, протеинурия, уровень С-реактивного белка и снижение СКФ [52]. Большой интерес у исследователей вызывает галектин-3 – белок семейства галектинов, экспрессируемый различными клетками [4,21,30,32,80,82].

*Стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2 (ST-2)*. ST2 позволяет диагностировать СН у больных как на бессимптомной, так и терминальной стадии заболевания. Данный маркер определяют при обследовании пациентов, обратившихся по поводу острой боли в груди, у пациентов с ОИМ, а также при декомпенсацией ХСН [40,63,83,84].

#### **1.4.2.2 Почечные специфические биомаркеры**

Клиническая потребность в более точной и ранней диагностике ОПП

побудила исследовать новые биомаркеры, связанные с тубулоинтерстициальным повреждением, такие как NGAL, КИМ-1 и N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидаза, которые могут сигнализировать о раннем повреждении почечных канальцев при различных клинических состояниях [85,86,87,88].

*Определение креатинина и мочевины.* Традиционные маркеры почечной функции, такие как сывороточный креатинин или азот мочевины крови, классически использовались в качестве показателей почечной функции, но есть несколько опасений относительно их эффективности, особенно при декомпенсации СН [71,89].

Креатинин сыворотки используется почти повсеместно, но на его уровень в сыворотке крови влияют так же различные внепочечные факторы, такие как мышечная масса, пол, возраст и раса. Уровень креатинина не достоверно оценивает функцию почек у пожилых людей и женщин, а также у людей с низким весом. Кроме того, известно, что креатинин является маркером медленного высвобождения при ОПП (он увеличивается только спустя 24 ч после повреждения почек), что является еще одним важным недостатком [90]. Повышение креатинина может происходить как следствие гемоконцентрации, даже при отсутствии какого-либо повреждения почек, как это часто происходит, например, у пациентов с ОСН, получающих интенсивную терапию диуретиками [27,64,89].

На уровень мочевины, также оказывают существенное влияние нейрогормональная активация, потребление белка и катаболические процессы. Активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон увеличивает реабсорбцию мочевины в проксимальных канальцах, тогда как уровни вазопрессина увеличивают обратный захват в собирательных канальцах за счет активации транспортеров мочевины [31,90,91].

Таким образом, уровень мочевины отражает состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также активность вазопрессина при СН, но не обязательно связан со снижением СКФ [81,90,91].

*Цистатин С* – это белок, состоящий из 122 аминокислот с массой 13 кДа, является ингибитором цистеиновых протеиназ, который продуцируется

ядросодержащими клетками. Его превосходство над другими маркерами почечной функции заключается в том, что он свободно фильтруется клубочками и реабсорбируется канальцевыми клетками, где он катаболизируется. На значения цистатина-С не оказывает влияние ни количество мышечной массы, ни потребление белка, в отличие от креатинина и азота мочевины крови, поэтому в настоящее время он рассматривается как более точный маркер ОПН, отличающийся высокой специфичностью [85,92,93]. Результаты недавних исследований подтверждают долгосрочную прогностическую ценность этого биомаркера помимо ОПН у пациентов с сердечной недостаточностью и умеренной почечной дисфункцией (СКФ, 30-60мл/мин/1,73м<sup>2</sup>). Но необходимы дополнительные данные относительно клинического значения кинетики цистатина С у пациентов с ОСН [64,93]. В соответствии с данными представленными R.G. Vande Voorle (2006) цистатин С коррелирует с длительностью и тяжестью ОПП, потребностью пациентов в заместительной почечной терапии и госпитальной летальностью [48].

*Липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов (NGAL)*, представляет собой белок из 178 аминокислот, который принадлежит к семейству белков липокалина. В нормальных условиях в плазме и моче можно обнаружить лишь небольшое количество NGAL. Однако в ответ на ОПН уровень NGAL быстро резко увеличивается [94]. Полезность NGAL для диагностики ОПП и в качестве прогностического маркера была подчеркнута в метаанализе Naase M. и соавторов [95]. NGAL, по-видимому, является одним из самых ранних почечных маркеров ишемического или нефротоксического повреждения на животных моделях, и он может быть обнаружен в крови и моче пациентов в ранние сроки после ОПП, вызванного сепсисом, ишемией или нефротоксинами [47,96]. Кроме того, уровень NGAL в сыворотке и в моче были связаны со смертью или повторной госпитализацией при ОСН и хронической сердечной недостаточности, что является дополнительным преимуществом, выходящим за рамки натрийуретических пептидов и других почечных индексов [27,97].

*Молекула-1 повреждения канальцев почек (КИМ-1)* представляет собой

трансмембранный гликопротеин 1 типа, который опосредует превращение клеток в фагоциты и играет роль в иммунном ответе на повреждение. Это новый маркер повреждения проксимальных канальцев, измеряется в моче и присутствует только при патологических состояниях [98]. Еще в исследовании 2011 года Dammanetal, которое включало пациентов с хронической сердечной недостаточностью [97,99] было выявлено что КИМ-1 является канальцевым маркером в прогнозировании снижения функции почек, превосходя NGAL или N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидазу, а также было отмечено, что у пациентов с повышенным уровнем КИМ-1 наблюдалось более стремительное снижение СКФ [98].

*N-ацетил- $\beta$ -(D) глюкозаминидаза (NAG)*. Признанный более тридцати лет назад, NAG представляет собой лизосомальный фермент щеточной каймы, выделяемый проксимальными клетками почечных канальцев в мочу после повреждения канальцев. Размеры молекулы белка  $> 130$  кДа, поэтому он не фильтруется через клубочковую мембрану. Было отмечено, что NAG действует как маркер ОПП, отражая, в частности, степень повреждения канальцев. Он обнаруживается не только в повышенных концентрациях в моче при ОПП и ХБП, но также у пациентов с диабетом, гипертонической болезнью и сердечной недостаточностью [100]. Наряду с КИМ-1 он может быть измерен только в моче и связан с неблагоприятными исходами, независимо от СКФ [64, 98].

Однако, хотя и КИМ-1, и N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидаза были оценены в различных острых клинических состояниях, до сих пор нет убедительных доказательств их эффективности при декомпенсации сердечной недостаточности [37,101].

*Альбумин*: измеряется в г/дл. Нормальные значения колеблются от 3,5 до 5,4 г/дл. На альбумин приходится от 75 % до 80 % онкотического давления плазмы и 50 % содержания белка в плазме. У пациентов с сердечной недостаточностью низкий уровень сывороточного альбумина может быть связан с увеличенным объемом распределения и воспалением [10,58,98]. Гипоальбуминемия может быть вызвана причинами, отличными от КРС, включая заболевание печени, нефротический синдром, а также острые и хронические воспалительные

заболевания. Гипоальбуминемия связана с повышенным риском сердечной недостаточности у пожилых пациентов в зависимости от времени, независимо от воспаления и событий ИБС. Пациенты с ОДСН с уровнем альбумина  $<3,4$  г/дл имеют более высокую частоту почечной дисфункции и 1-летнюю смертность [98,102].

### 1.4.2.3 Кардиоренальные биомаркеры

*$\beta$ 2-микроглобулин ( $\beta$ 2-M)*- белок с молекулярной массой 11,8 кДа. ( $\beta$ 2-M) расположен на поверхности ядер эукариотических клеток в виде цепи антигена главного комплекса гистосовместимости – HLA. Данный биомаркер отображает дисфункцию и сердца и почек. При почечной недостаточности (снижении почечного клиренса), ренопаренхимных, врожденных нефропатиях, а также при хронической почечной недостаточности вследствие первичного поражения почек его уровень возрастает [67]. Увеличение уровня  $\beta$ 2-M в моче, отмеченное при нарушении функций почечных канальцев, существенно усугубляется при развитии ХСН [52]. В некоторых работах выявлено наличие сильной положительной корреляционной связи между уровнями  $\beta$ 2-M и NT-proBNP [64,67].

*Натрийуретический пептид С-типа (НУП С-типа)*] НУП С-типа является маркером почечного ремоделирования (включая тубулоинтерстициальный фиброз) и определяется у пациентов с острым повреждением сердца [103,104]. Такие факторы как гипоксия, цитокины и факторы фиброзного роста, стимулируют продуцирование НУП С-типа [75,105].

*Галектин-3*– белок из группы галектинов – лектиновых белков, связывающих  $\beta$ -галактозиды через углевод-распознающий домен (УРД), который, как правило, состоит примерно из 130 аминокислот. Каждый галектин имеет индивидуальный активный центр, связывающий определенные углеводы (углеводная специфичность) и может быть локализован как в цитоплазме, так и в ядре [106,107]. В настоящее время известно 15 галектинов [17,59]. Большинство являются двухвалентными или поливалентными Галектины 1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 15

содержат один углевод-распознающий домен, галектины 4, 6, 8, 9, 12 – два гомологичных УРД [20,107]. Галектин-3 имеет 5 гомологичных УРД [59].

В начале 1980-х годов, Wang и коллеги идентифицировали белок, выделенный из фибробластов человека, с молекулярной массой 35-кДа, который связывал бета-галактозиды, известный теперь как галектин-3 [106]. Он является структурно уникальным членом семейства, в дополнение к домену распознавания углеводов (carbohydrate-recognition domain CRD), содержит богатый пролином и глицином N – концевой домен (ND), через который способен образовывать олигомеры [103,106]. N-терминальный участок с негликозилированными молекулами, играющих роль клеточной мембраны внеклеточным рецептором и C-терминальным участком, способны связываться с широким спектром протеинов внеклеточного матрикса, таких как ламинин, тенасцин, и фибронектин [109]. Галектин-3 экспрессируется целым рядом клеток, включая макрофаги, нейтрофилы, фибробласты, лейкоциты, и остеокласты [17,20,106]. Галектин-3 обнаружен в желудке, легких, кишечнике, матке [12,109]. и яичниках [96]. Лигандами для галектинов могут быть так же поверхностные гликопротеины клетки, раково-эмбриональный антиген и бактериальный липополисахарид, рецепторы для факторов роста (эпидермальный фактор роста фибробластов, инсулиноподобный и тромбоцитарный факторы роста) [12,106].

Из известных в настоящее время 15 типов галектинов только галектин-3 имеет плейотропные биологические свойства, что позволяет ему участвовать как в физиологических, так и патологических процессах, в том числе связываться с поливалентными углеводами [106]. Таким образом, галектины могут образовывать упорядоченные «массивы» из лектинов и поливалентных гликоконъюгатов [110].

Хотя галектины имеют особенности цитозольных белков, их можно найти не только внутри клетки, но и во внеклеточном пространстве [59,111,112]. У галектина-3 выявлены противоположные эффекты на клетки в зависимости от его локализации: внутриклеточно он защищает клетки от апоптоза, внеклеточно может вызвать гибель клеток [106,113,114].

Большинство функций, описанных для галектина-3, скорее усиливают, чем

уменьшают воспалительный процесс. Эти выводы подтверждаются тем, что повышенный уровень галектина-3 сопровождается различными воспалительными заболеваниями, такие как ревматоидный артрит, болезнь Бехчета (аутоиммунное поражение мелких сосудов) и опухолевые процессы [106,112,114]. Провоспалительная роль галектина-3 указывает на его разнообразные эффекты в иммунных процессах: он облегчает проникновение иммунных клеток в ткани, может усилить адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке [30,106]. Галектин-3 облегчает приток иммунных клеток в ткани, способствует как экстравазации нейтрофилов (стимулирует выход из сосудистого русла), так и адгезии к ламинину [106,114].

В фибробластах локализация галектина-3 в клеточных отделах зависит от пролиферативного статуса клетки. В состоянии покоя галектин-3 находится преимущественно в цитозоле, в то время как в период клеточного деления он перемещается в ядро [2,106,115]. Эта, связанная с ростом локализация, а также повышенная экспрессия белка в пролиферирующих клетках, подразумевает участие галектина-3 в регуляции пролиферации клеток. Кроме того, галектин-3 может быть вовлечен в контроль клеточного цикла. В месте повреждения галектин-3 секретируется во внеклеточное пространство, что стимулирует процесс фиброза посредством активации и размножения покоящихся фибробластов. Активация фибробластов характеризуется повышением экспрессии белков цитоскелета: *α*-гладкомышечного актина (*α*-smooth muscle actin, *α*SMA) – маркера внутриклеточного фиброза и коллагена 1 типа *α*1 цепи – маркера внеклеточного фиброза (COL1A1). Как было показано, синтез *α*SMA и COL1A1 усиливается в фиброзных тканях через галектин-3-опосредованную активацию [106,116]. Галектин-3 действует не только на синтез новых компонентов ВКМ, таких как коллаген 1 типа, но и влияет на деградацию ВКМ, через тканевой ингибитор металлопротеиназ (ТИМП) и мозговой натрийуретический гормон [106,115,117].

Экспрессия галектина-3 в кардиомиоцитах практически не обнаруживается, тогда как фибробласты миокарда экспрессируют высокие уровни этого лектина [74, 118]. В исследованиях Schroen с соавт., была обнаружена экспрессия *up-regulation*,

галектин-3 мРНК у крыс с моделью АГ [119]. В последующих исследованиях той же группой, ученых был выявлен повышенный уровень миокардиального галектина-3 у животных с прогрессирующей СН. Ученые также отметили ремоделирование миокарда и стимуляцию депозиции коллагена и в ответ на инфузию галектина-3 в полость перикарда [75,118,119].

Кроме того, галектин-3 индуцирует высвобождение тучными клетками медиаторов и, следовательно, играет роль в развитии аллергических реакций [80,106].

Таким образом, биологические эффекты галектина-3 ранжируются от клеточной адгезии и иммиграции до клеточного роста, дифференцировки, активации и завершения апоптоза. И как следует из вышеописанного, играют важную роль в воспалительной реакции и развитии фиброза [106,120,121].

Результаты исследования DEAL-HF (DEventer-ALkmaar Heart Failure study), продолжавшегося  $8,7 \pm 1$  лет, показали обратную зависимость между галектином-3 и СКФ, независимо от наличия и степени тяжести ХСН [98], что позволяет рассматривать галектин-3 не только в качестве кардиоспецифичного маркера фиброза, но и как инструмент оценки почечной дисфункции у больных с ХБП [4,41,64,121].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Дизайн исследования

В одномоментное обсервационное одноцентровое клиническое исследование был включен 71 пациент. Схематически дизайн исследования представлен на Рисунке 7.

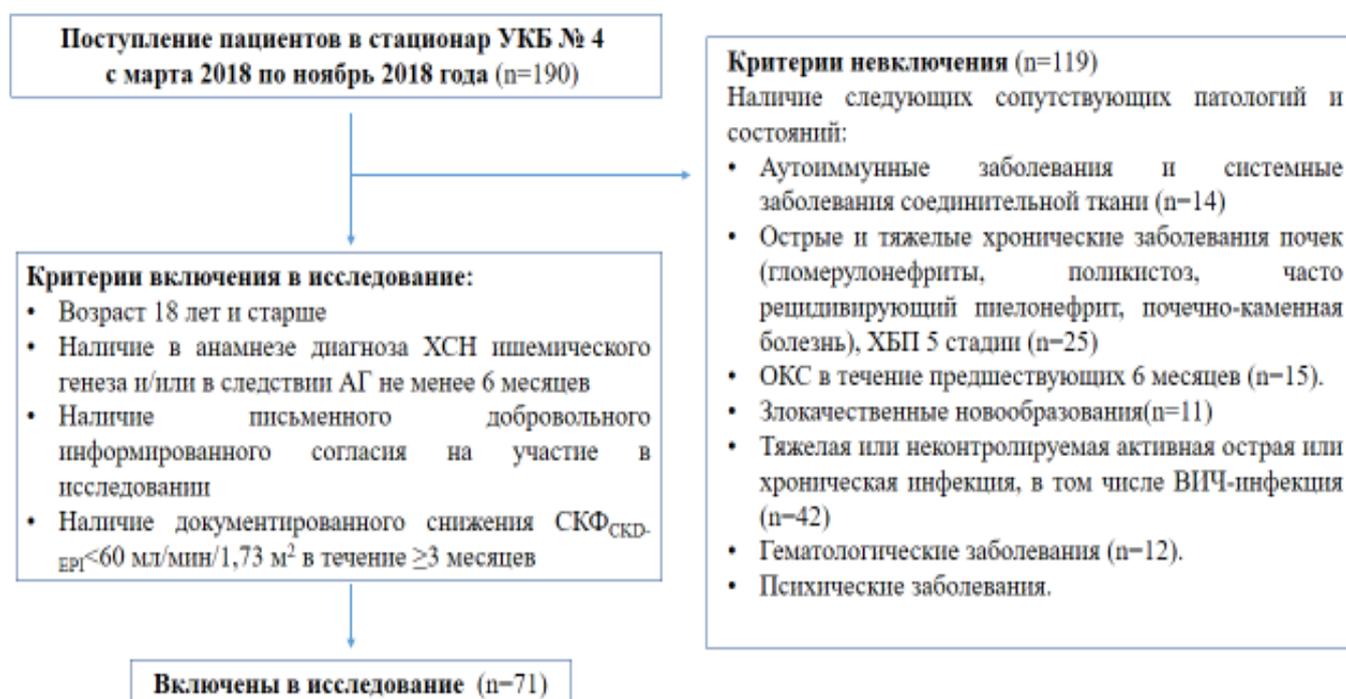


Рисунок 7 – Дизайн исследования

Для определения соответствия критериям включения/невключения пациентам, поступившим в стационар проводилось общеклиническое обследование, включающее современные лабораторные и инструментальные методы диагностики, такие как:

- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- расчёт скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI.
- коагулограмма;
- общий анализ мочи;

- электрокардиограмма (ЭКГ);
- ЭХО-КГ;
- холтеровское мониторирование ЭКГ (для выявления значимых нарушений ритма);
- рентгенография органов грудной клетки;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек;

В соответствии с целями и задачами нашего исследования были выделены следующие критерии включения, невключения и исключения пациентов:

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст более 18 лет
2. Наличие письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании
3. Наличие документированного снижения СКФ<sub>СКД-EP1</sub> < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение ≥ 3 месяцев
4. Наличие в анамнезе диагноза хронической ХСН ишемического генеза и/или в следствии АГ не менее 6 месяцев

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Возраст младше 18 лет.
2. Наличие следующих сопутствующих патологий и состояний: 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:

1. Отказ пациента от дальнейшего проведения исследования.
2. Выявление в ходе исследования состояний, относящихся к критериям невключения.

## 2.2 Общеклиническая характеристика пациентов, включённых в исследование

Исследование было проведено на базе кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в терапевтическом и кардиологическом отделении УКБ № 4 Клинического центра ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие в соответствии с п.4.6.1. Приказа №136 (ОСТ 91500.12.0001-2002) Министерства Здравоохранения Российской Федерации, международными требованиями ВОЗ и Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования, 1993, пересмотр 2008 г).

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.

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 [122]. 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) [123]: 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 %). Процентное распределение между группами представлено на Рисунке 8.

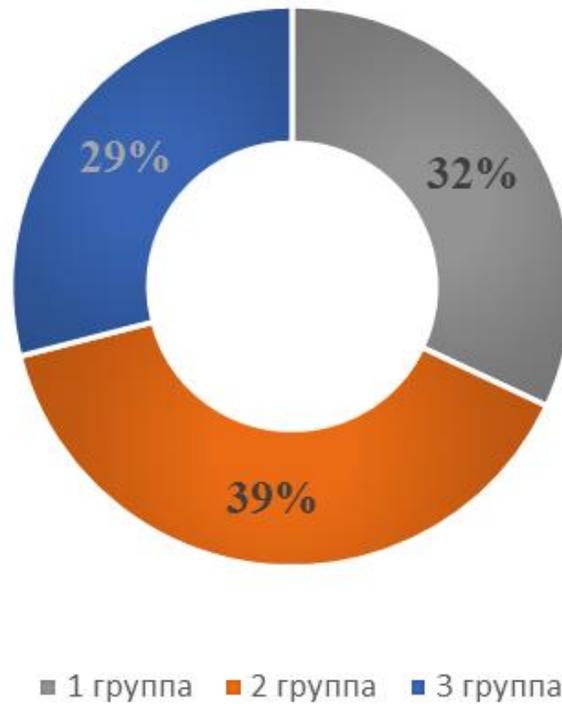


Рисунок 8–Распределение пациентов по группам по уровню ФВ ЛЖ, %

Подавляющее большинство включенных в наше исследование пациентов имели повышенные цифры АД (98,6 %). Длительность артериальной гипертензии у 75% пациентов составляла более 20 лет, у 25% - 10-20 лет (Рисунок 9).

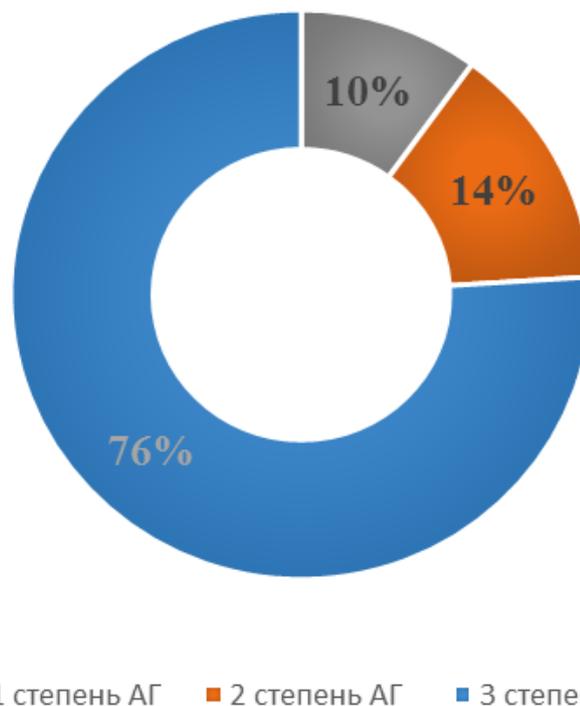


Рисунок 9 – Распределение обследованных больных по степеням АГ

В качестве диагностического критерия КРС использовалось снижение СКФ, рассчитанной по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (СКФ<sub>СКД-ЕРІ</sub>), менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> [11]. 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 межорганнх 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» [66].

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. Детально клиническая характеристика пациентов представлена в Таблице 3 [124].

Таблица 3 - Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

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]
Курение, n (%)	5 (7)	0	2(7)	3(15)

Продолжение Таблицы 3

ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме [Q25; Q75]	27 [25;32]	28 [25;34]	27 [25;32]	26 [24;28]
Окружность талии, см, Ме [Q25; Q75]	118 [66;178]	118 [80;169]	127[67;153]	107 [66;141]†
Нарушение толерантности к углеводам, n, (%)	10 (14%)	2 (9%)	4 (14%)	4 (20%)
СД 2 типа, n, (%)	22(31%)	5(22%)	9(32%)	8(40%)*
ШОКС, баллы Ме [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, % Ме [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 [124]

Лабораторные методы обследования были проведены в соответствии с рекомендациями ОССН-РКО-РМОТ по диагностике ХСН [123]. В соответствии с целями и задачами нашего исследования были оценены такие биохимические показатели крови как печеночные ферменты, креатинин, азот мочевины, электролиты, липидный профиль, коагулограмма, галектин-3, NT-proBNP, а также клинический анализ крови. Все лабораторные исследования были проведены на базе межклинической лаборатории Сеченовского Университета.

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. Медианы уровня NT-proBNP достоверно нарастали у больных с ХСН от первой к третьей группе и достигли уровня значимых различий у больных ХСНпФВ. При оценке уровня галектина-3 отмечался значимо более низкие его концентрации при ХСНпФВ. Достоверное более высокие показатели уровня

креатинина и, соответственно, более низкие значения СКФ были выявлены в группах ХСНпФВ и ХСНнФВ по сравнению с ХСНсФВ ( $p < 0,05$ ), Таблица 4.

Таблица 4 – Лабораторные показатели в обследованных группах

Показатель	Все пациенты n= 71	Пациенты СНсФВ (1 группа) n= 23	Пациенты СНпФВ (2 группа) n=28	Пациенты СНнФВ (3 группа) n= 20
Нв, 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]	3,98 [3,38;4,91]	4,71 [3,71; 5,53]
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]
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]
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]
СКФ <sub>СКД-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]
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]
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

Для оценки возможных ятрогенных влияний на показатели исследуемого биомаркера нами была проанализирована медикаментозная терапия, которую получали пациенты до госпитализации в терапевтическое и кардиологическое отделения УКБ №4, Таблица 5.

Таблица 5 – Медикаментозная терапия, получаемая на догоспитальном этапе

Группа препаратов	Все пациенты n= 71	Пациенты СНсФВ (1 группа) n= 23	Пациенты СНпФВ (2 группа) n=28	Пациенты СНнФВ (3 группа) n= 20
Ингибиторы АПФ, n (%)	17 (24)	9 (39)	5 (18) *	3 (15)*
Бета-адреноблокаторы (БАБ), n (%)	14 (20)	5 (22)	5 (18)	4 (20)
Сердечные гликозиды, n, (%)	5 (7)	1 (4)	1 (4)	3 (15)
Амиодарон, n (%)	2 (3)	0	2 (7)	0
Антагонисты кальция (АК), n (%)	5 (7)	4 (17)	1 (4) *	0
Статины, n (%)	8 (11)	3 (13)	5 (18)	0
Петлевые диуретики, n (%)	15 (21)	2 (9)	4 (14)	9 (45) *†
Тиазидоподобные диуретики, n (%)	2 (3)	0	1 (4)	1 (5)
Антагонисты альдостерона, n (%)	12 (17)	2 (9)	6 (21)	4 (20)

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

### 2.3. Инструментальная диагностика

#### *Электрокардиографические методики.*

Для оценки сердечного ритма, возможных изменений сегмента ST и зубца T пациентам было проведено 12 канальное ЭКГ- исследование. При выявлении

значимых нарушений ритма пациентам дополнительно проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру.

#### *Эхокардиография (ЭхоКГ).*

В соответствии с поставленными целями и задачами нашего исследования при проведении ЭхоКГ оценивались следующие параметры: фракция выброса левого желудочка, конечный диастолический размер левого желудочка, конечный систолический размер левого желудочка, конечный диастолический объем левого желудочка, конечный систолический объём левого желудочка, индекс массы миокарда левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, среднее давление в легочной артерии и др. Исследование было выполнено стандартным датчиком с частотой 3,74 МГц трансторакальным методом с использованием М- и В- режимов. Фракцию выброса левого желудочка определяли с помощью метода Симпсона [4].

#### *Рентгенография органов грудной клетки.*

Для диагностики заболеваний органов грудной клетки, а также осложнений хронической сердечной недостаточности, всем пациентам проводилась рентгенография органов грудной клетки.

## **2.4 Лабораторные методы исследования**

#### *Определение NT-proBNP.*

Для подтверждения диагноза ХСН, в плазме крови определяли концентрации NT-proBNP при помощи конкурентного иммуноферментного анализа BI-20852W Biomedica (BNP –fragment) (Австрия). Пороговым значением для диагностики ХСН является уровень NT-proBNP  $\geq 125$  пг/мл.

#### *Определение Галектина-3.*

Уровень галектина-3 в плазме крови определялся методом твёрдофазного иммуноферментного анализа RayBioNtec ELISA KitHumanCoreptin USA.

#### *Расчет скорости клубочковой фильтрации.*

Для определения СКФ мы использовали формулу СКД-EPI. Расчет

проводился при помощи таблиц, онлайн калькуляторов [kdoqi/gfr\\_calculator](https://kdoqi/gfr_calculator), <https://moscow.nefrosovet.ru/ru/main/948/scf-calc>, а также мобильных приложений (eGFRCalculators, QxMDCalculator).

В нашем исследовании распространенность КРС, диагностированного на основании снижения СКФ  $<60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, составила 69%. Распространенность КРС и его тяжесть у больных ХСН представлено на Рисунке 10.

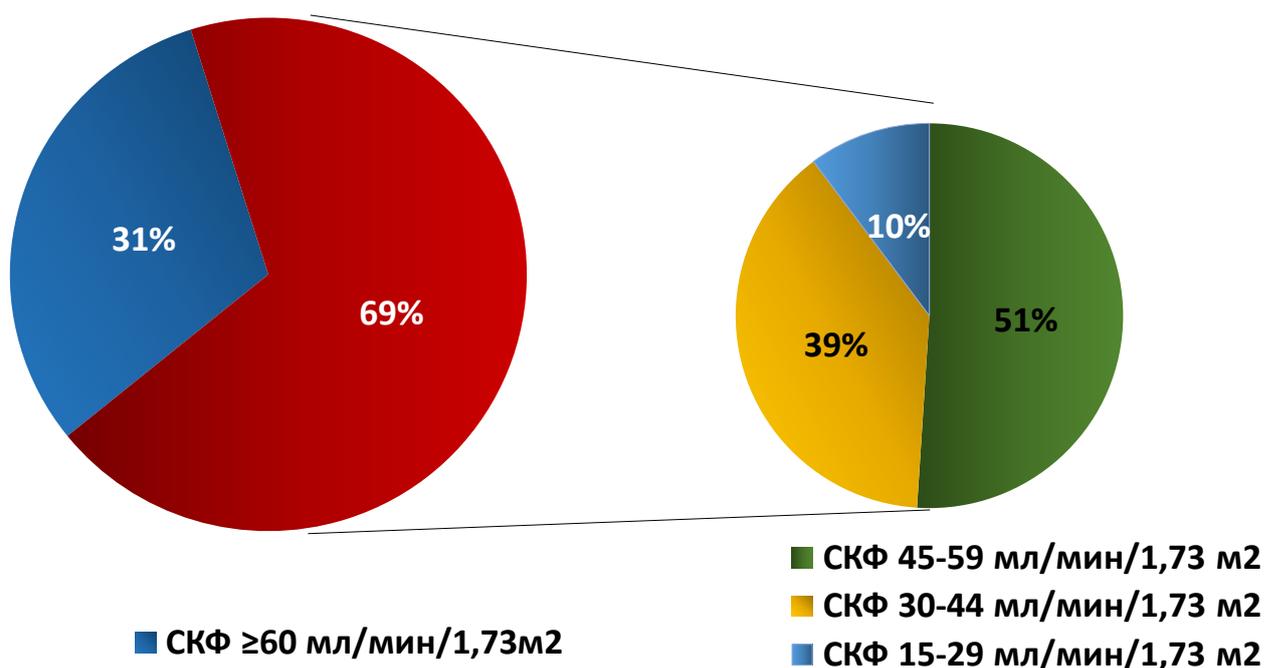


Рисунок 10 - Распространенность КРС и его тяжесть у больных ХСН

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 15-29мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

## 2.5 Методы статистического 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 ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $\sigma$ ); 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) [4]. 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 ( $\rho$  – при ненормальном распределении признака). С целью определения порогового значения галектина-3 с оценкой чувствительности и специфичности изменений уровня маркера проведен ROC-анализ [4].

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Взаимосвязь уровня галектина-3 с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)

#### 3.1.1 Взаимосвязь с наличием и степенью АГ

Подавляющее большинство включенных в наше исследование пациентов имели повышенные цифры АД (98,6%). Распределение обследуемых пациентов в зависимости от степени АГ представлено на Рисунке 11.

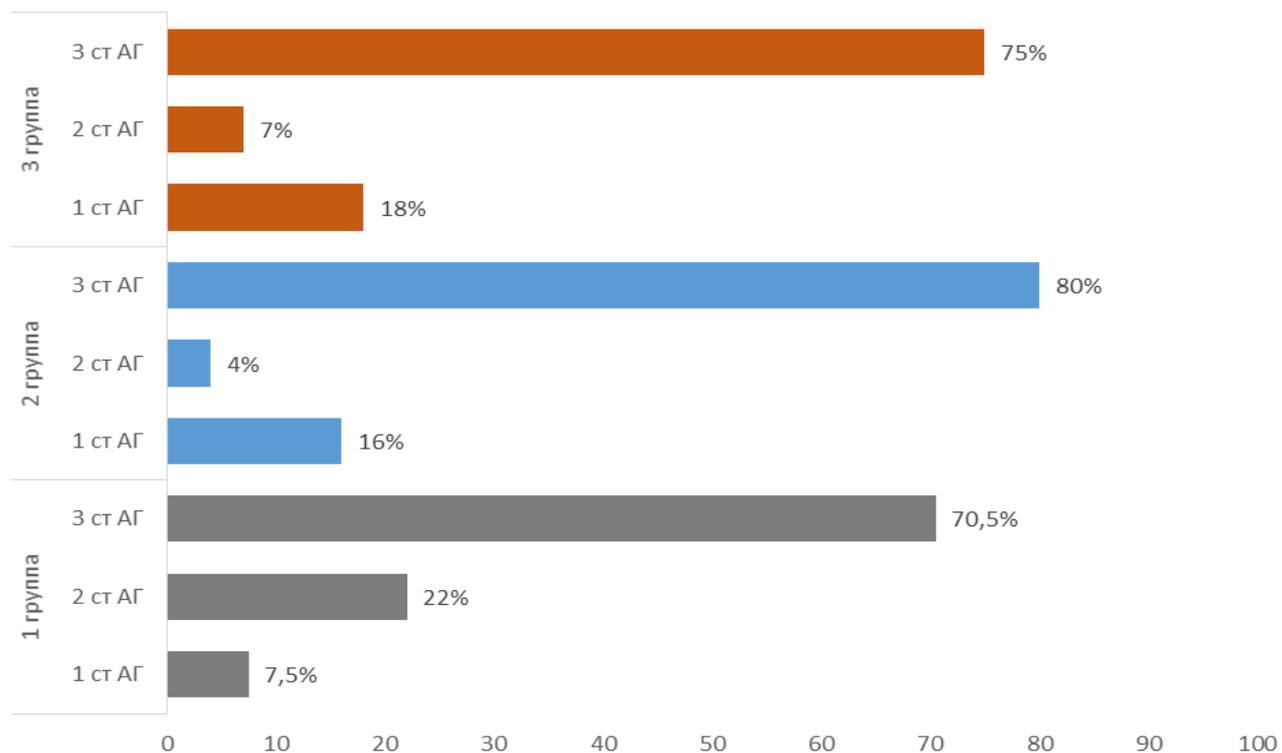


Рисунок 11 – Процентное распределение больных ХСН по степеням АГ, %

Медианы уровня галектина-3 в общей группе по мере нарастания степени АГ статистически значимо не отличались ( $p > 0,05$ ). В первой группе больных ХСНсФВ отмечались наиболее значимые различия уровня галектина-3 в зависимости от степени АГ, у больных с 1 степенью АГ наиболее высокие цифры галектина 3, более низкие цифры при 2 степени. У больных 2 группы ХСНпФВ так же наиболее

высокие медианы галектина-3 наблюдались при 1 степени АГ, различий между 2 и 3 степенью не наблюдалось. У больных 3 группы ХСНнФВ наблюдалась тенденция к нарастанию уровня галектина-3 с увеличением степени АГ, Таблица 6.

Таблица 6 – Медианы уровня галектина-3 в зависимости от степени АГ

Степени АГ	Уровни галектина-3 нг/мл, Ме [Q25; Q75]			
	Общая группа больных, n=71	1 группа больных, n=23	2 группа больных, n=28	3 группа больных, n=20
1	10,4 [6,8;14,5]	14,5 [11,5;14,5]	10,7 [6,8;14,6]	7,3 [5,4;9,1]
2	8,5 [6,3;10,9]	6,5 [3,9;10,9]	6,3 [6,3;6,3]	8,5 [8,5;8,5]
3	9,1 [6,3;11,9]	10,5 [8,3;15,6]	6,6 [4,6;9,3]	9,9 [6,7;13,78]

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

В общей группе больных ХСН корреляционных взаимосвязей между галектином-3 и фактом наличия, уровнем и степенью АГ не было обнаружено ( $p > 0,05$ ). При оценке корреляционных взаимосвязей между указанными параметрами в подгруппах корреляционных взаимосвязей также не было получено ( $p > 0,05$ ), что может быть обусловлено малым количеством больных в исследуемых группах.

### 3.1.2 Взаимосвязь с дислипидемией

Подавляющее большинство пациентов, включенных в исследование, имели нормальный уровень общего холестерина (липидограмму) за счет приема статинов (34% исследуемых). Параметры липидограммы (ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТАГ) в основной группе и подгруппах представлены в таблице 7. Достоверных различий уровней ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТАГ при оценке в подгруппах в СНсФВ, СНпФВ, СНнФВ получено не было ( $p > 0,05$ ), Таблица 7.

Таблица 7 – показатели липидного спектра у больных ХСН и в фенотипических подгруппах

Параметр	Все пациенты n= 71	Пациенты СНсФВ (1 группа) n= 23	Пациенты СНпФВ (2 группа) n=28	Пациенты СНнФВ (3 группа) n= 20
Общий холестерин, ммоль/л	4,49 [3,49;5,39]	4,68 [3,73; 5,63]	3,98 [3,38;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]

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

Уровень галектина 3 в общей группе больных достоверно не различался в зависимости от наличия дислипидемии (8,38[5,28;10,69] – с дислипидемией, 9,29[6,43;10,90] – без дислипидемии,  $p=0,54$ ) (Рисунок 12).

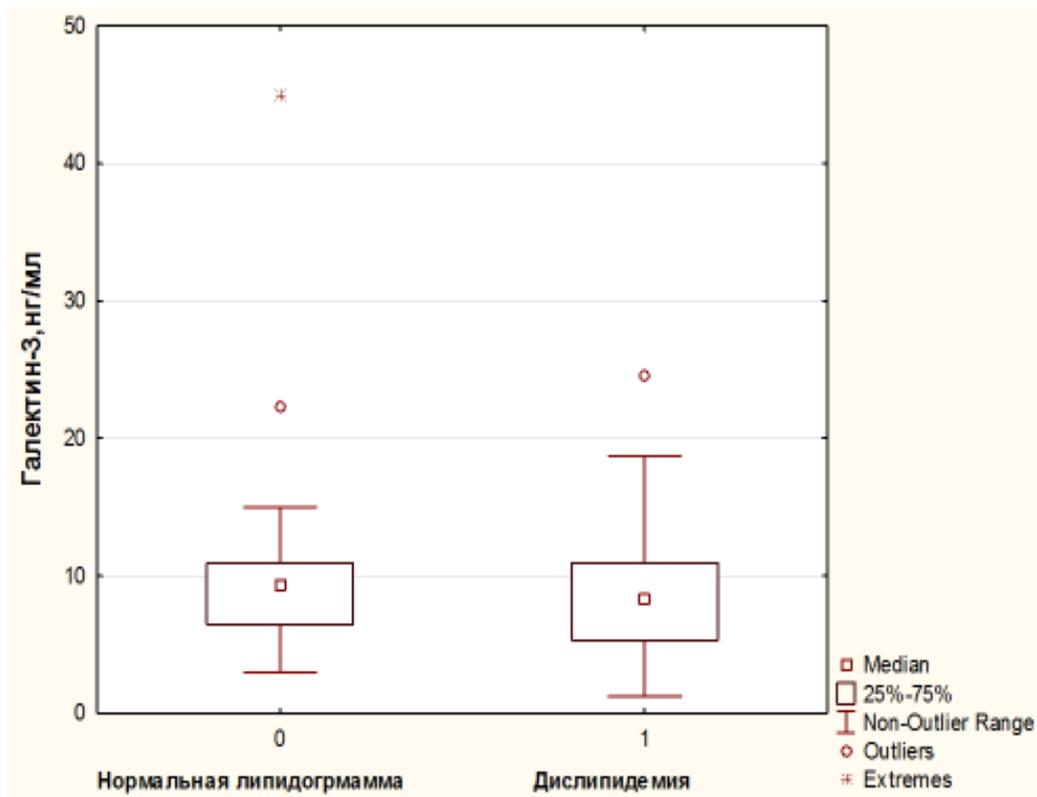


Рисунок 12 – Медианы уровня галектина-3 у больных ХСН с наличием или отсутствием дислипидемии

При оценке корреляционных взаимосвязей в общей группе, 1 и 3 группе больных ХСН корреляционных взаимосвязей уровня галектина-3 с фактом наличия дислипидемии, ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТАГ получено не было ( $p > 0,05$ ). Во 2 группе отмечались достоверные отрицательные корреляции между галектином-3 и фактом наличия дислипидемии ( $R = -0,65$ ,  $p < 0,05$ ), а также уровнем общего холестерина ( $r = -0,51$ ,  $p < 0,05$ ).

### 3.1.3 Взаимосвязь с ожирением

С учётом оценки уровня галектина-3 у больных в зависимости от наличия ожирения мы сравнили оцениваемые подгруппы по уровню ИМТ, достоверных различий не было выявлено ( $p > 0,05$ ), Таблица 8.

Таблица 8 – Уровни ИМТ в основной группе больных ХСН и фенотипических подгруппах

Параметр	Все пациенты n= 71	Пациенты СНсФВ (1 группа) n= 23	Пациенты СНпФВ (2 группа) n=28	Пациенты СНнФВ (3 группа) n= 20
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> Ме [Q25; Q75]	27 [25;32]	28 [25;34]	27 [25;32]	26 [24;28]

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

В общей группе больных ХСН преобладали лица с избыточной массой тела (44 %) и ожирением (37 %), тогда как нормальная масса тела была выявлена всего у 19 % пациентов (Рисунок 13).

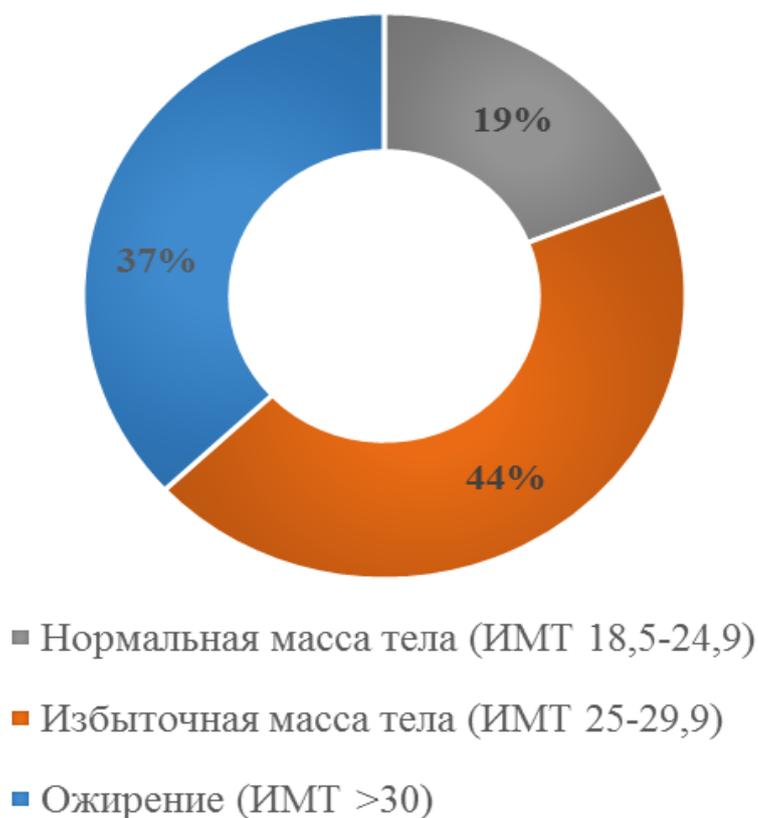


Рисунок 13 – Процентное соотношение пациентов с различной массой тела пациентов в основной группе

При оценке уровня галектина-3 в общей группе больных ХСН в зависимости

от уровня ИМТ (больные с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением) достоверных различий получено не было ( $p > 0,05$ ), Рисунок 14.

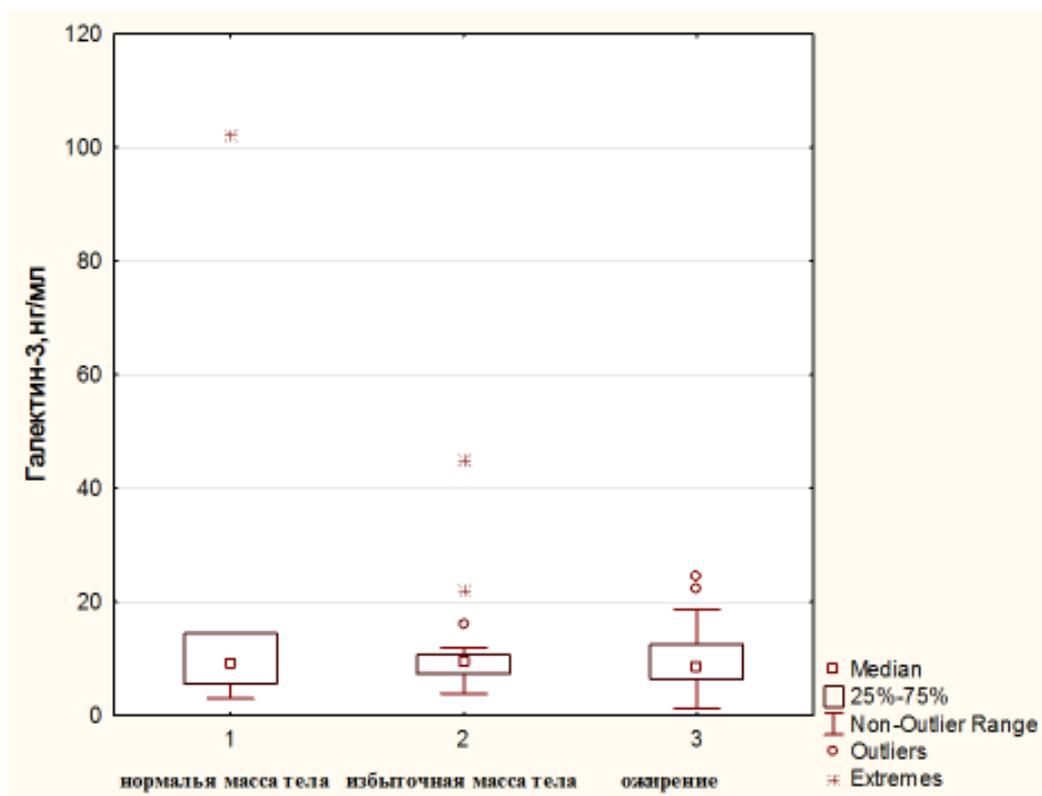


Рисунок 14 – Медианы уровня галектина-3 у больных ХСН в зависимости от ИМТ

В 1 группе пациентов СНсФВ наиболее высокие медианы уровня галектина-3 были отмечены в группе пациентов с нормальной массой тела, однако данные различия не достигли уровня статической значимости ( $p > 0,05$ ). Во 2 группе наиболее высокие медианы уровня галектина-3 так же были отмечены в группе пациентов с нормальной массой тела, а самые низкие в группе больных с ожирением ( $p > 0,05$ ). В 3 группе пациентов СНнФВ самые высокие уровни галектина-3 отмечены в группе пациентов с ожирением, а самые низкие - с нормальной массой тела. Полученные различия так же не достигли уровня статической значимости ( $p > 0,05$ ), что обусловлено небольшой выборкой пациентов, Таблица 9.

Таблица 9 – Медианы галектина-3 в общей группе больных ХСН и подгруппах в зависимости от массы тела

Параметр	Все пациенты n= 71	Пациенты СНсФВ (1 группа) n= 23	Пациенты СНпФВ (2 группа) n=28	Пациенты СНнФВ (3 группа) n= 20
Нормальная масса тела, (ИМТ 18,5-24,9)	9,1 [5,7;14,5]	12,5 [10,5; 14,5]	9,7 [4,8;14,6]	7,1 [5,84; 8,6]
Избыточная масса тела, (ИМТ 25-29,9)	9,5 [7,3;10,7]	8,3 [6,4;10,7]	9,1 [5,9;9,3]	8,9 [6,5;15,9]
Ожирение, (ИМТ >30)	8,6 [6,4;12,5]	10,9 [6,5;18,6]	6,7 [4,7;9,6]	11,2 [5,5;13,7]

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

При оценке корреляционных взаимосвязей в общей группе и подгруппах больных ХСН, выделенных на основании разной степени систолической дисфункции, корреляционных взаимосвязей уровня галектина-3 с ИМТ и фактом наличия ожирения получено не было ( $p > 0,05$ ).

### 3.1.4 Взаимосвязь с метаболическим синдромом

В соответствии с критериям The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) [124], наличие 3 любых из нижеперечисленных условий дает возможность поставить диагноз метаболического синдрома:

1. Абдоминальный тип ожирения, выраженный как окружность талии: более 102 см для мужчин и более 88 см для женщин.
2. Уровень ТГ > 1,7 ммоль/л (> 150 мг/дл).
3. Уровень ХС ЛПВП: – менее 1,03 ммоль/л (<40 мг/дл) для мужчин и менее 1,29 ммоль/л (<50 мг/дл) для женщин.
4. Уровень АД > 130/85 мм рт ст.
5. Уровень глюкозы в плазме крови натощак > 6,1 ммоль/л (> 110 мг/дл) [123].

Все пациенты с ХСН были разделены на 2 подгруппы в зависимости от

наличия или отсутствия метаболического синдрома.

В общей группе больных ХСН наличие метаболического синдрома было выявлено у 53 % пациентов, а его отсутствие соответственно у 47 % пациентов (Рисунок 15).



Рисунок 15 – Процентное соотношение пациентов с наличием и отсутствием метаболического синдрома в общей группе пациентов

При оценке уровня галектина-3 в общей группе больных ХСН в зависимости от наличия метаболического синдрома достоверных различий получено не было ( $p=0,82$ ) (Рисунок 16).

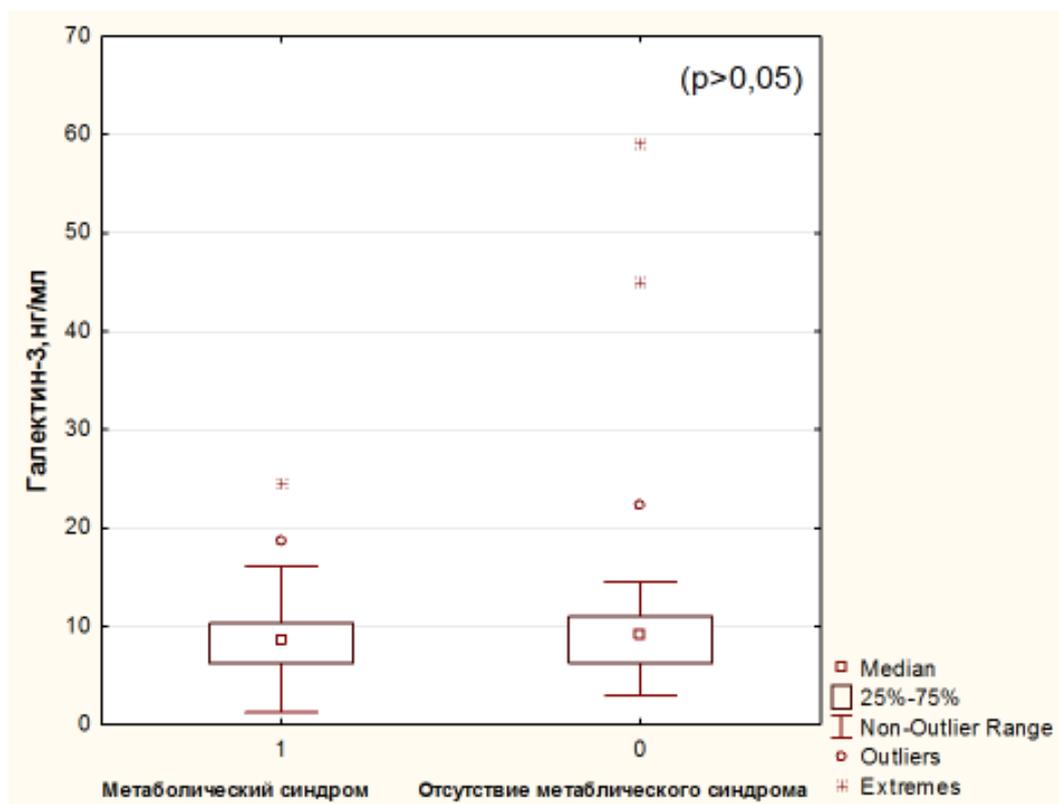


Рисунок 16 – Медианы уровня галектина-3 у больных ХСН в зависимости от наличия метаболического синдрома

У пациентов СНсФВ, СНпФВ так же, как и в общей группе больных ХСН достоверных различий уровня галектина-3 у больных с метаболическим синдромом и без него получено не было ( $p > 0,05$ ). Во 2 группе достоверно более высокие медианы уровня галектина-3 были обнаружены в группе пациентов без метаболического синдрома ( $p = 0,047$ ), Таблица 10.

Таблица 10 – Медианы галектина-3 в общей группе больных ХСН и подгруппах в зависимости от метаболического синдрома

Параметр	Все пациенты n= 71	Пациенты СНсФВ (1 группа) n= 23	Пациенты СНпФВ (2 группа) n=28	Пациенты СНнФВ (3 группа) n= 20
Больные с метаболическим синдромом	8,5 [6,2;10,3]	8,9 [6,4;18,6]	5,1 [3,9;6,6]	9,4 [7,3;9,3]

Продолжение Таблицы 10

Больные без метаболического синдрома	9,1 [6,3;10,9]	10,6 [6,5;10,9]	8,5 [6,3;9,6]§	8,1 [5,7;9,5]
--	-------------------	--------------------	-------------------	------------------

Примечание: \* $p < 0,05$  при сравнении с 1 группой; †  $p < 0,05$  при сравнении со 2 группой; § $p < 0,05$  при сравнении с группой больных ХСН с метаболическим синдромом

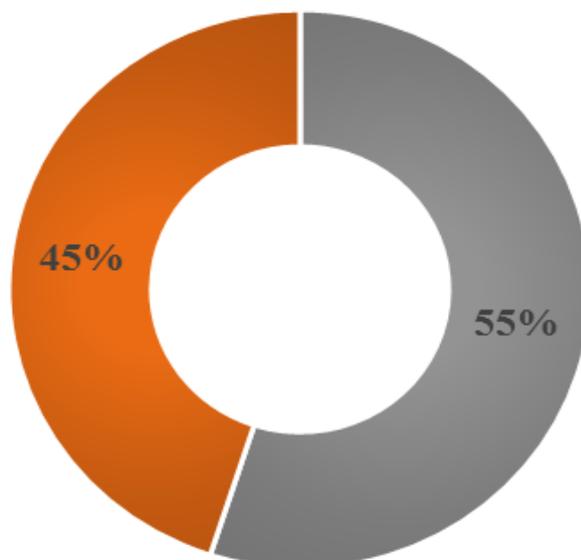
При оценке корреляционных взаимосвязей уровня галектина-3 и фактом наличия метаболического синдрома в общей группе, 1 и 3 подгруппах больных ХСН получено не было ( $p > 0,05$ ). Во второй подгруппе больных ХСН СНпФВ уровень галектина 3 обратно коррелировал с фактом наличия метаболического синдрома ( $r = -0,503$ ,  $p < 0,05$ )

### **3.2 Взаимосвязь уровня галектина-3 с провоспалительными маркерами**

Для оценки взаимосвязи уровня галектина-3 с маркерами воспаления все пациенты, включенные в исследование, были разделены на подгруппы с нормальным и повышенной уровнями СОЭ и фибриногена.

#### **3.2.1 Взаимосвязь уровня галектина-3 со скоростью оседания эритроцитов**

В соответствии с общепризнанными лабораторными нормами показателей СОЭ (СОЭ у мужчин не превышает 10 мм/час, а у женщин – 15 мм/час). В зависимости от этого все пациенты с ХСН были разделены на 2 подгруппы. В общей группе больных ХСН повышение уровня СОЭ было выявлено у 55% пациентов, а его нормальные значения у 45% пациентов (Рисунок 17).



- Пациенты с повышенным уровнем СОЭ
- Пациенты с нормальным уровнем СОЭ

Рисунок 17 – Процентное соотношение пациентов с нормальным и повышенным уровнем СОЭ в основной группе

При оценке уровня галектина-3 в общей группе больных ХСН и в подгруппах в зависимости от СОЭ достоверных различий получено не было ( $p > 0,05$ ), Таблица 11.

Таблица 11 – Медианы галектина-3 в общей группе больных ХСН и подгруппах в зависимости от повышенной или нормальной СОЭ

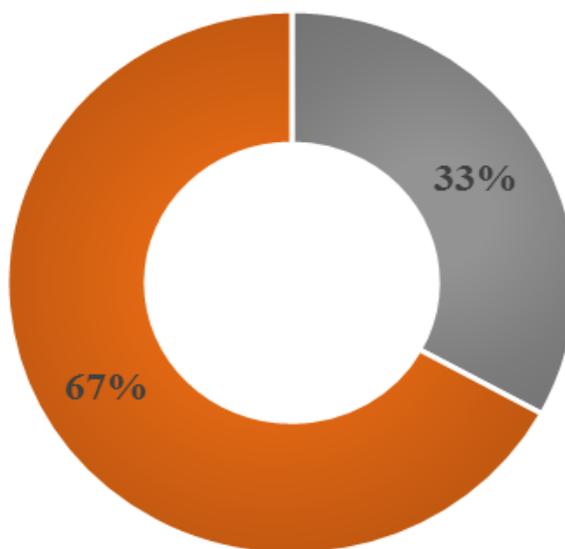
Параметр	Все пациенты n= 71	Пациенты СНсФВ (1 группа) n= 23	Пациенты СНпФВ (2 группа) n=28	Пациенты СНнФВ (3 группа) n= 20
Нормальная СОЭ мм/ч	9,4 [5,2; 13,6]	8,7 [4,4; 14,5]	6,5 [5,2;9,9]	9,9 [1,2;14,8]
Повышенная СОЭ мм/ч	8,5 [6,4;10,7]	10,6 [8,9; 13,2]	7,8 [5,9; 9,6]	8,5 [7,3; 9,9]

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

При оценке корреляционных взаимосвязей уровня галектина-3 и СОЭ в общей группе, 1,2 и 3 подгруппах больных ХСН получено не было ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.2 Взаимосвязь уровня галектина-3 с уровнем фибриногена

В соответствии с общепризнанными лабораторными нормами показателей фибриногена (2-4 г/л) все пациенты с ХСН были разделены на 2 подгруппы. В общей группе больных ХСН повышение уровня фибриногена было выявлено у 33% пациентов, а его нормальные значения у 67 % пациентов (Рисунок18).



- Пациенты с повышенным уровнем фибриногена
- Пациенты с нормальным уровнем фибриногена

Рисунок 18 – Процентное соотношение пациентов с нормальным и повышенным уровнем фибриногена в основной группе

При оценке уровня галектина-3 в общей группе больных ХСН в зависимости от уровня фибриногена достоверных различий получено не было ( $p > 0,05$ ).

При оценки уровня галектина-3 у больных в подгруппах в зависимости от повышенного уровня фибриногена так же достоверных различий получено не было ( $p > 0,05$ ), Таблица 12.

Таблица 12 – Медианы галектина-3 в общей группе больных ХСН и подгруппах в зависимости от уровня фибриногена

Параметр	Все пациенты n= 71	Пациенты СНсФВ (1 группа) n= 23	Пациенты СНпФВ (2 группа) n=28	Пациенты СНнФВ (3 группа) n= 20
Повышенный уровень фибриноген, г/л	8,1 [5,1;12,7]	12,6 [4,4; 18,7]	6,3 [4,6;9,1]	7,8 [5,7; 9,9]
Нормальный уровень фибриногена, г/л	9,5 [5,2; 13,6]	10,6 [9,7; 13,2]	6,7 [5,7; 8,9]	9,1 [6,0; 9,9]

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

При оценке корреляционных взаимосвязей уровня галектина-3 и повышенного фибриногена в общей группе, 1,2 и 3 подгруппах больных ХСН достоверных различий получено не было (p>0,05).

### 3.3 Взаимосвязь уровня галектина-3 с NT-proBNP

Медианы уровня NT-proBNP достоверно нарастали у больных с ХСН от первой к третьей группе и достигли уровня статистической значимости между показателями первой и второй (p=0,04) и первой третьей группами (p=0,01), Таблица 13.

Таблица 13 – Медианы уровня NT-proBNP в основной группе и подгруппах

Параметр	Все пациенты n= 71	Пациенты СНсФВ (1 группа) n= 23	Пациенты СНпФВ (2 группа) n=28	Пациенты СНнФВ (3 группа) n= 20
NT-proBNP, пг/мл	280,2 [187;545]	214,9 [207;562]	289,97 [185;559]	433,05* † [347;892]

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

При оценке корреляционных взаимосвязей в общей группе, 1, 2 и 3 группах больных ХСН корреляционных взаимосвязей уровня галектина-3 с уровнем NT-proBNP, выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

При анализе полученных результатов было выявлено увеличение концентрации NT-proBNP у пациентов с более выраженными нарушениями систолической функции левого желудочка. [125]. Медиана NT-proBNP была значимо ниже у пациентов ХСНсФВ по сравнению с больными ХСНпФВ и ХСНнФВ ( $p < 0,05$ ), тогда как в 2-й и 3-й группах отмечалась лишь тенденция к более высоким значениям уровня NT-proBNP при более низких показателях ФВ ЛЖ. Результаты корреляционного анализа подтвердили выявленные тенденции: в общей группе больных ХСН ФВ ЛЖ обратно коррелировала с уровнями NT-proBNP ( $r = -0,29$ ,  $p < 0,05$ ) (Рисунок 19) [125].

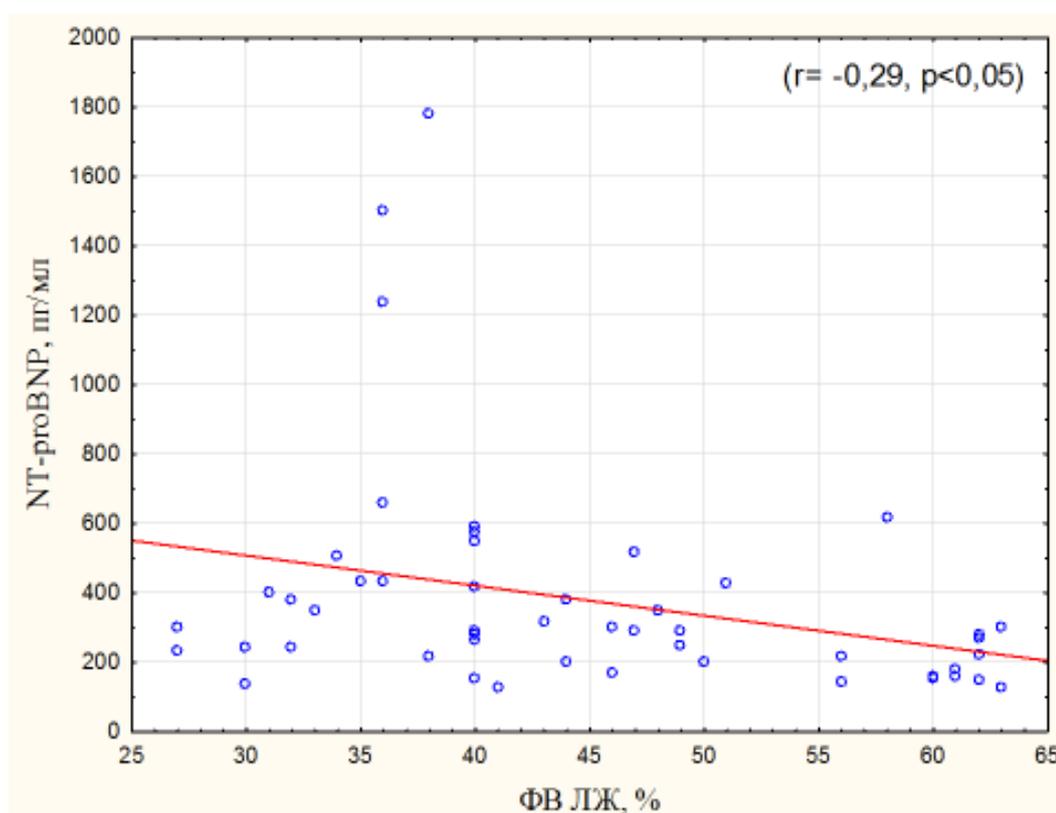


Рисунок 19 – Корреляционная связь ФВ ЛЖ с уровнями NT-proBNP в общей группе больных ХСН

Однако даже при отсутствии значимых корреляций между показателями ФВ и уровнями галектина-3 в подгруппах больных ХСНпФВ и ХСНнФВ, в общей

когорте обследуемых больных было выявлено наличие прямых корреляционных связей между значениями галектина-3 и некоторыми параметрами внутрисердечной гемодинамики, в частности, конечным систолическим размером ( $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ) и конечным диастолическим объемом ( $r=0,33$ ,  $p<0,05$ ) [125].

С целью комплексной оценки активности системы натрийуретических пептидов и показателей профибротического статуса у пациентов с ХСН, нами оценивались концентрации галектина-3 в терцильных группах NT-proBNP, диагностическая и предикторная роль которого к настоящему времени хорошо изучена, Таблица 14 [125].

Таблица 14 – Значения уровня галектина-3 и ФВ ЛЖ в терцильных группах NT-proBNP

Терцильная группа NT-proBNP	I	II	III
NT-proBNP, пг/мл Ме [Q25; Q75]	145 [132; 168]	283* [263; 301]	388 * † [235-685]
Галектин-3, нг/мл Ме [Q25; Q75]	8,8 [6,7; 10,7]	9,2 [7,1; 11,5]	12,5 [7,7; 14,5]
ФВ,% (M±σ)	50±11,2	41±12,5	42±6,8

Примечание:\*  $p<0,001$  при сравнении с группой I; †  $p<0,001$  при сравнении с группой II

Взаимосвязи биомаркеров, отражающие вовлеченность различных звеньев нейрогуморальной регуляции в патогенез ХСН, нашем исследовании подтвердились тенденцией к увеличению уровня галектина-3 при более высоких значениях NT-proBNP [125].

При оценке полученных данных была выявлена тенденция к увеличению концентрации галектина-3 при более высоких показателях NT-proBNP, но при проведении корреляционного анализа значимых взаимосвязей, данных биомаркеров выявить не удалось ( $r=0,13$ ,  $p>0,05$ ) [125].

### 3.4 Эхокардиографические показатели пациентов в исследуемых группах и их взаимосвязь с галектином-3

С учетом поставленных задач нашего исследования были оценены показатели ЭхоКГ в общей когорте и подгруппах пациентов с разными фенотипами ХСН. 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, Таблица 15 [125].

Таблица 15 – Эхокардиографические показатели пациентов 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 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 [125].

### 3.4.1 Взаимосвязь уровня галектина-3 с фракцией выброса ЛЖ

При оценке уровня галектина-3 отмечались выраженная тенденция к более высоким медианам уровня оцениваемого маркера в первой группе при сравнении со второй ( $p=0,09$ ), тогда как при сравнении с третьей группой достоверных различий не отмечалось ( $p=0,19$ ), Таблица 16.

Таблица 16 – Медианы галектина -3 в общей группе больных ХСН и подгруппах в зависимости от ФВ ЛЖ

Параметр	Все пациенты n= 71	Пациенты СНсФВ (1 группа) n= 23	Пациенты СНпФВ (2 группа) n=28	Пациенты СНнФВ (3 группа) n= 20
Галектин-3, нг/мл [Q25; Q75]	9,01 [6,39;10,96]	10,53 [6,53;14,45]	6,78 [5,5;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

При оценке корреляционных взаимосвязей в общей группе, 2 и 3 группах больных ХСН корреляционных взаимосвязей уровня галектина-3 с ФВ ЛЖ выявлено не было ( $p>0,05$ ). У пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ были выявлены значимые отрицательные корреляционные взаимосвязи между уровнем галектина-3 и ФВ ЛЖ ( $r= -0,57$ ,  $p<0,01$ ) [125].

### 3.5 Взаимосвязь уровня галектина-3 с наличием и характеристиками ХБП

Учитывая известный профибротические эффекты (свойства) галектина-3 в развитии крадиоренального синдрома, нами был проведен анализ уровня исследуемого маркера у больных ХСН в общей группе и подгруппах в зависимости от концентрации лабораторных маркеров ХБП (креатинин, мочевины, К), и интегрального параметра оценки почечной дисфункции – СКФ.

#### 3.5.1 Взаимосвязь уровня галектина-3 с лабораторными маркерами ХБП

С учетом поставленных целей исследования мы оценили уровни галектина-3 в зависимости от концентрации креатинина, мочевины, К и уровня СКФ. Полученные результаты представлены в таблице 18.

В основной группе больных ХСН уровень галектина-3 находился в прямой взаимосвязи с мочевиной, креатинином, К и обратной с величиной СКФ. Однако, статистически значимая взаимосвязь определялась с СКФ и уровнем мочевины. Выявлены корреляционные связи средней силы между галектином-3 и СКФ (- 0,66,  $p < 0,05$ ), галектином-3 и уровнем мочевины (0,66,  $p < 0,05$ ) в 3 группе пациентов с СНнФВ. Отрицательная корреляционная связь между уровнем галектина-3 и СКФ, прослеживалась также в подгруппах пациентов ХСНнФВ и ХСНсФВ, но не ХСНпФВ, Таблица 17.

Таблица 17 – Корреляционные взаимосвязи уровня галектина-3 с лабораторными маркерами ХБП

Маркеры ХБП	Все пациенты n= 71	Пациенты СНсФВ (1 группа) n= 23	Пациенты СНпФВ (2 группа) n=28	Пациенты СНнФВ (3 группа) n= 20
Мочевина ммоль/л	0,24, $p > 0,05$	0,4, $p > 0,05$	0,24, $p > 0,05$	0,66, $p < 0,05$
Креатинин ммоль/л	0,01, $p > 0,05$	0,032, $p > 0,05$	-0,01, $p > 0,05$	0,30, $p > 0,05$

Продолжение таблицы 17

К ммоль/л	0,07, p>0,05	0,23, p>0,05	0,12, p>0,05	0,18, p>0,05
СКФ мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	- 0,2, p>0,05	0,317, p<0,05	0,039, p>0,05	- 0,66, p <0,05

В группе ХСНсФВ были отмечены значимо более высокие показатели величины СКФ при сравнении с группами ХСНпФВ и ХСНнФВ [4].

### 3.5.2 Взаимосвязь уровня галектина-3 со стадиями ХБП

При оценке уровня галектина-3 у больных ХСН с разной степенью снижения СКФ у больных с СКФ<sub>СКД-ЕР1</sub> >60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> медианы галектина-3 имели наиболее низкие значения (6,89[5,59;9,28] нг/мл). Была выявлена тенденция к более высоким значениям исследуемого маркера при СКФ<sub>СКД-ЕР1</sub> 45-60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, соответствующей ХБП с3а - 7,45[6,39;10,69] нг/мл и значимо наиболее высокие показатели медианные значения уровня галектина-3 у больных с СКФ<sub>СКД-ЕР1</sub> 30-44 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, соответствующие ХБПс3б - 10,5 [9,54;15,08] нг/мл, (p =0,0002).

У больных со СКФ<sub>СКД-ЕР1</sub> 15-29 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (ХБП с4) значения галектина-3 были несколько выше по сравнению с первой (p=0,14) и второй группами (p=0,54), однако не достигли уровня статистической значимости ввиду малой выборки пациентов, Таблица 18.

Таблица 18 – Медианы уровня галектина-3 у больных ХСН с разными значениями СКФ

Маркер	Пациенты скф>60 мл/мин/ 1,73м <sup>2</sup> n= 8	Пациенты скф 45-59 мл/мин/ 1,73м <sup>2</sup> n= 26	Пациенты скф 30-44 мл/мин/ 1,73м <sup>2</sup> n=30	Пациенты скф <30 мл/мин/ 1,73м <sup>2</sup> n=7
Галектин-3, пг/мл,	6,89 [5,59;9,28]	7,45 [6,39;10,69]	10,51 [9,54;15,08]	9,13 [9,01;9,91]
Значение критерия достоверности, p	p2=0,1 p3=0,0002 p4=0,14	p1=0,1 p3= 0,02 p 4=0,54	p1=0,0002 p2=0,1 p4=0,16	p1=0,14 p2=0,54 p3=0,16

Примечание: p1- значение p при сравнении с 1 гр.; p2- значение p при сравнении со 2 гр.; p3- значение p при сравнении с 3 гр.; P4- значение p при сравнении с 4 гр.

Таким образом, по мере снижения СКФ нами наблюдалось увеличение концентрации галектина-3 сыворотки крови (Рисунок 20).

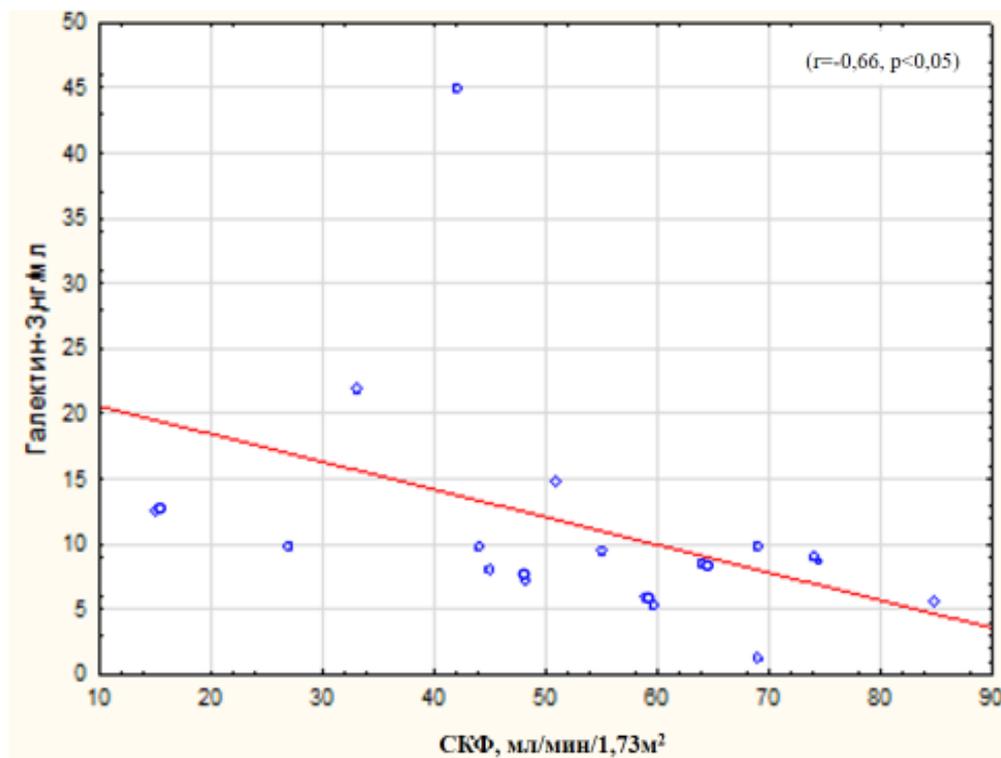


Рисунок 20 – Корреляционная взаимосвязь уровня галектина-3 и СКФ у больных 3 группы СНнФВ

Выявленная тенденция согласуется с результатами ранее проведенных исследований [117,118,119], однако в связи с малым объемом выборки выявленная закономерность не достигла уровня статистической значимости.

Зависимость уровня галектина-3 именно от величины СКФ, а не от степени выраженности нарушений внутрисердечной гемодинамики, отражается отсутствием значимых различий между значениями ФВ ЛЖ у больных с разными стадиями ХБП ( $p>0,05$ ).

### 3.6 Гендерные особенности уровня галектина-3

При оценке гендерных различий уровня галектина-3 в основной группе были выявлены достоверно более высокие медианы исследуемого маркера у женщин по

сравнению с мужчинами (таблица 19, рисунок 20). Данная тенденция к более низким значениям концентрации галектина-3 у мужчин сохранялась и в фенотипических подгруппах, однако достигла уровня статистической значимости только в группе больных ХСНпФВ, Таблица 19, Рисунок 21.

Таблица 19 – Уровень галектин-3 в зависимости от пола

Параметр	Все пациенты n= 71	Пациенты СНсФВ (1 группа) n= 23	Пациенты СНпФВ (2 группа) n=28	Пациенты СНнФВ (3 группа) n= 20	p
Мужчины	7,1 [5,6;9,9] p*=0,00005	9,0 [4,4;10,6] p=0,15	6,5 [ 5,2;9,2] p*=0,046	8,49 [5,7;9,9] p=0,3	p1=0,37 p2=0,29 p3=0,86
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]	p1=0,1 p2=0,1 p3=0,9

Примечание: \*- значение  $p < 0,05$  при сравнении мужчин и женщин в одной группе  
 p1 – значение p при сравнении 1 и 2 групп мужчин или женщин; p2 – значение p при сравнении 2 и 3 групп мужчин или женщин; p3 – значение p при сравнении 1 и 3 групп мужчин или женщин

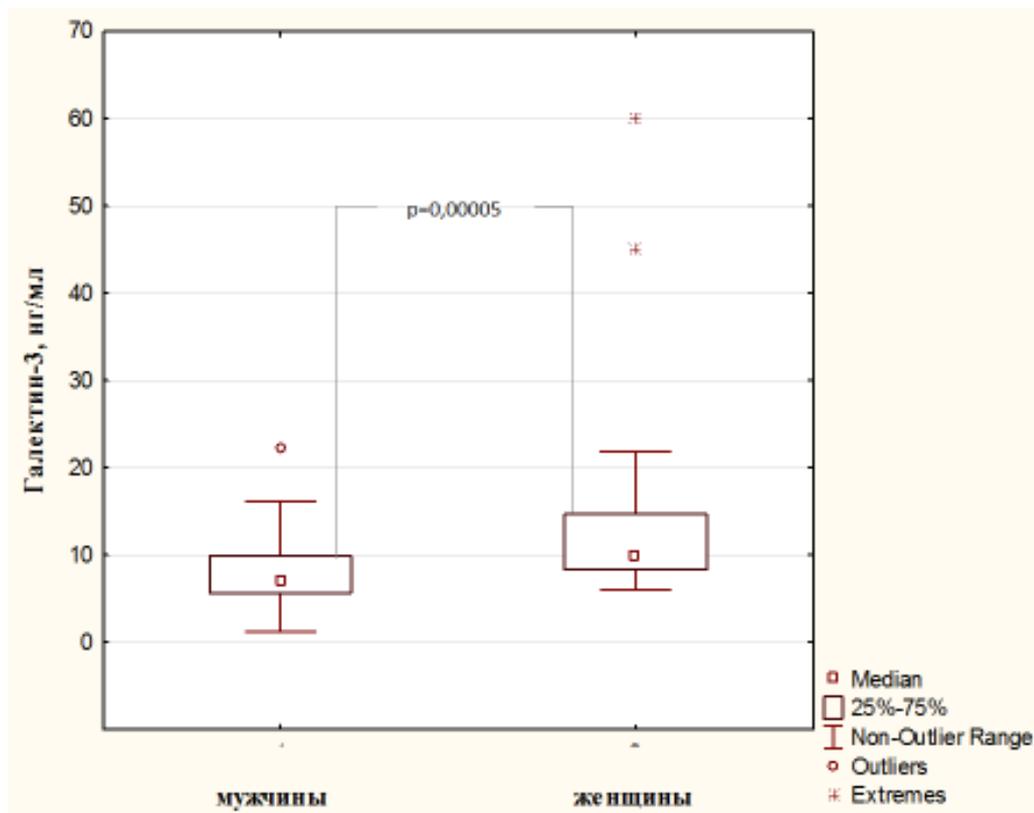


Рисунок 21 – Гендерные различия уровня галектина-3 у больных ХСН

При оценке корреляционной взаимосвязи уровня галектина-3 и гендерного фактора была выявлена достоверная прямая взаимосвязь в общей группе больных ХСН ( $r=0,4$   $p<0,05$ ). При оценке корреляционных взаимосвязей в подгруппах достоверных результатов получено не было ( $p>0,05$ ), что, по-видимому, обусловлено не большой выборкой пациентов.

### 3.7 Многофакторный регрессионный анализ

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>СКD-EPI</sub>, а также получаемая медикаментозная терапия. Результаты многофакторного регрессионного анализа продемонстрировали достоверное

влияние лишь пола ( $b=0,0188$ ,  $\text{Std.Err.of } b=0,007$ ,  $p=0,0056$ ) и СКФ<sub>СКД-ЕРІ</sub>  $b=-2,363$ ,  $\text{Std.Err.of } b=1,018$ ,  $p=0,0309$ ) на уровень галектина-3 у больных ХСН, Таблица 20.

Таблица 20 - 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
СОЭ, мм/ч	0,080	3,732	p=0,5641
Фибриноген, г/л	0,072	2,093	p =0,6739
Азот мочевины, ммоль/л	0,130	1,016	p=0,3696
Креатинин, мкмоль/л	-0,674	9,781	p=0,6739
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 ФВ на уровень галектина-3 ( $b=-0,432$ ,  $\text{Std.Err.of } b=0,171$ ,  $p=0,026$ ). При проведении многофакторного анализа влияния медикаментозной терапии (ингибиторов АПФ, антагонистов ангиотензиновых рецепторов, бета-адреноблокаторов, диуретиков, антагонистов альдостерона, статинов) значимых влияний выявлено не было ( $p=0,78$ ).

### 3.8 Анализ риска развития ХБП у больных ХСН в зависимости от уровня галектина-3

Для оценки пороговых значений галектина-3, увеличивающих риск наличия ХБП 3-4 стадий, а также для расчета чувствительности и специфичности данного маркера был проведен ROC-анализ. При анализе прогностической ценности галектина-3 и ROC-кривой выявлено, что уровень галектина-3 выше 10,3 нг/мл с чувствительностью 60% и специфичностью 75% увеличивает риск выявления

сниженной СКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> у больных ХСН AUC=0,753 (St 0,057) (Рисунок 22) [4].

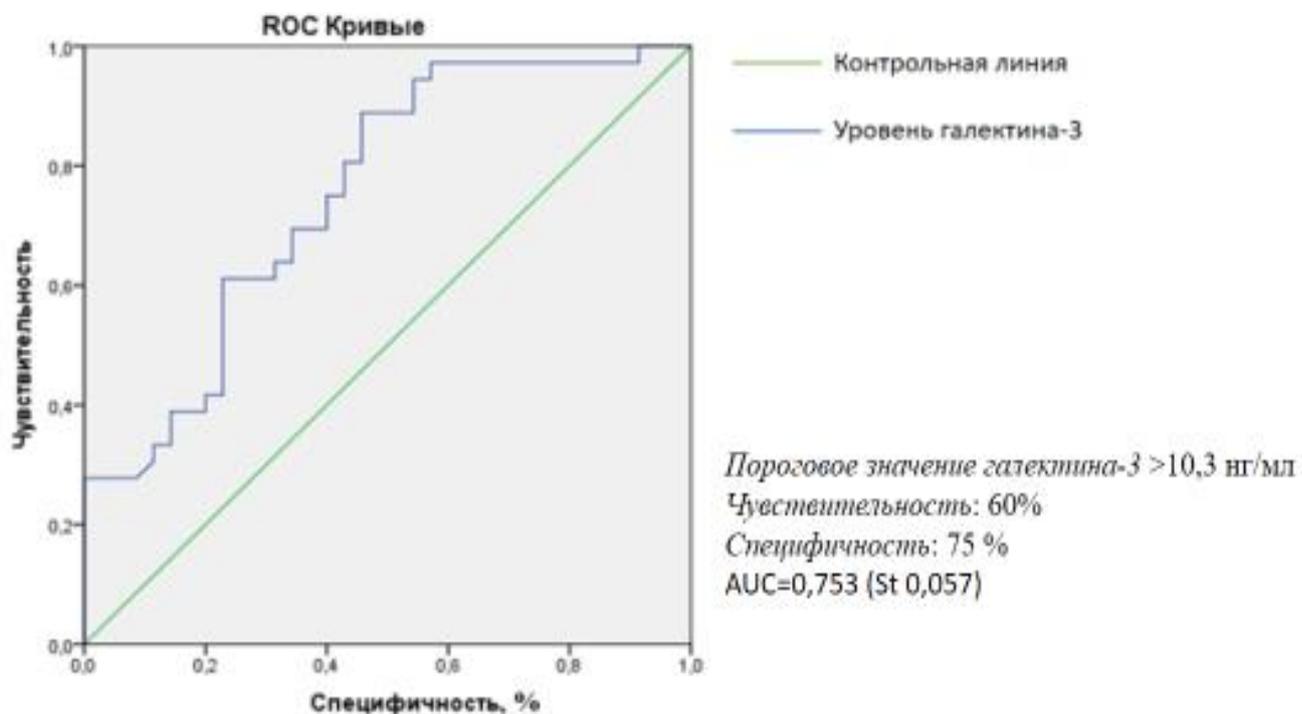


Рисунок 22 – ROC-анализ прогностической ценности галектина-3

Таким образом, по результатам проведенного в нашем исследовании ROC-анализа уровень галектина-3 более 10,3 нг/мл с чувствительностью 60 % и специфичностью 75 % свидетельствует о высоком риске ХБП 3-4 стадии и может рассматриваться как индикатор развития кардиоренального синдрома 2 и 4 типа у больных ХСН [4].

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Поздняя диагностика кардиоренального синдрома, когда уже развились необратимые повреждения почечной ткани, существенно снижает эффективность лечебных мероприятий [126,127,128,129,130]. Смертность и развитие терминальной почечной недостаточности у пациентов с почечным повреждением остаются на высоком уровне в течение последних 50-60 лет [25]. Возможно, применение биомаркеров повреждения почечной ткани в ранней предиктивной диагностике кардиоренального синдрома, по примеру использования кардиоспецифических белков в неотложной кардиологии, позволит оценивать формирование патологического процесса в почках на более ранних стадиях его развития, а, следовательно, существенно улучшить результаты терапии [50,69,131,133].

На протяжении последних 10-15 лет развитие в области молекулярной биологии, синтеза и распределения транскриптов (молекул РНК), метаболомики, а также достижения в расшифровке генома человека предоставляют медицинской науке возможность анализировать сложные биологические системы [132,133,125,134]. Как следствие появилось большое количество исследований, в которых изучается возможность применения различных молекул, содержащихся в биологических средах организма человека, с целью оценки ранних этапов повреждения почечной ткани. По мнению большинства исследователей, биомаркеры в идеале должны удовлетворять следующим требованиям:

- 1) нести информацию о характере (этиологии) и длительности повреждения почек (ОПП, ХБП, «ОПП на ХБП»);
- 2) обладать высокой чувствительностью и специфичностью в дифференциальной диагностике патогенетических вариантов почечного повреждения (преренальное, ренальное, постренальное);
- 3) иметь прогностическое значение в отношении продолжительности и исходов почечного повреждения: смертности, развития терминальной почечной недостаточности, потребности в заместительной почечной терапии и т.д.;

4) предоставлять возможность динамического контроля за эффективностью проводимой терапии [62].

Современные представления о патогенезе острого и хронического почечного повреждения сложились на основании многочисленных исследований на животных. Большинство исследователей полагают, что кардиоренальные синдромы, независимо от их этиологии и особенностей патогенеза, имеют общие ключевые звенья формирования повреждения почечной ткани. Одним из ведущих в настоящее время считается развитие воспалительного процесса. Повреждающий фактор (ишемия, нефротоксичные агенты и т.д.) вызывает выработку медиаторов воспаления (цитокинов и хемокинов) эндотелиоцитами и клетками тубулярного эпителия. Лейкоциты, в том числе нейтрофилы, перемещаются в очаг поражения на ранних этапах процесса и, выделяя цитокины, усугубляют поражение почечной ткани. Нарушается структура цитоскелета клеток эпителия канальцев, которые подвергаются некрозу или апоптозу. Обструкция канальцев клетками, белковыми и клеточными цилиндрами, а также вазоконстрикция капилляров, как полагают, являются причиной снижения СКФ [135,136,138].

К настоящему времени физиологические и патофизиологические эффекты галектина-3 достаточно хорошо изучены и описаны, в том числе у больных с ХСН. Однако противоречивость результатов рандомизированных клинических исследований, таких как CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure), CORONA (COntrolled ROsuvastatin MultiNAtional Trial in Heart Failure) [37,139], а также менее крупных работ [131,131], направленных на изучение диагностической и прогностической ценности галектина-3, до сих пор не позволяет достоверно определить показания для использования данного маркера в повседневной клинической практике. Также до сих пор не определены референсные значения галектина-3 для здоровых лиц, и отсутствуют однозначные данные, позволяющие судить о степени его повышения у пациентов с ХСН [4].

В нашем исследовании мы оценили взаимосвязи уровня галектина-3 с «традиционными» маркерами воспаления, такими как СОЭ и фибриноген. Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на подгруппы с

нормальным и повышенным уровнями СОЭ и фибриногена.

Значимых различий уровня галектина-3 в подгруппах больных с нормальными и повышенными значениями СОЭ выявлено не было, ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 23).

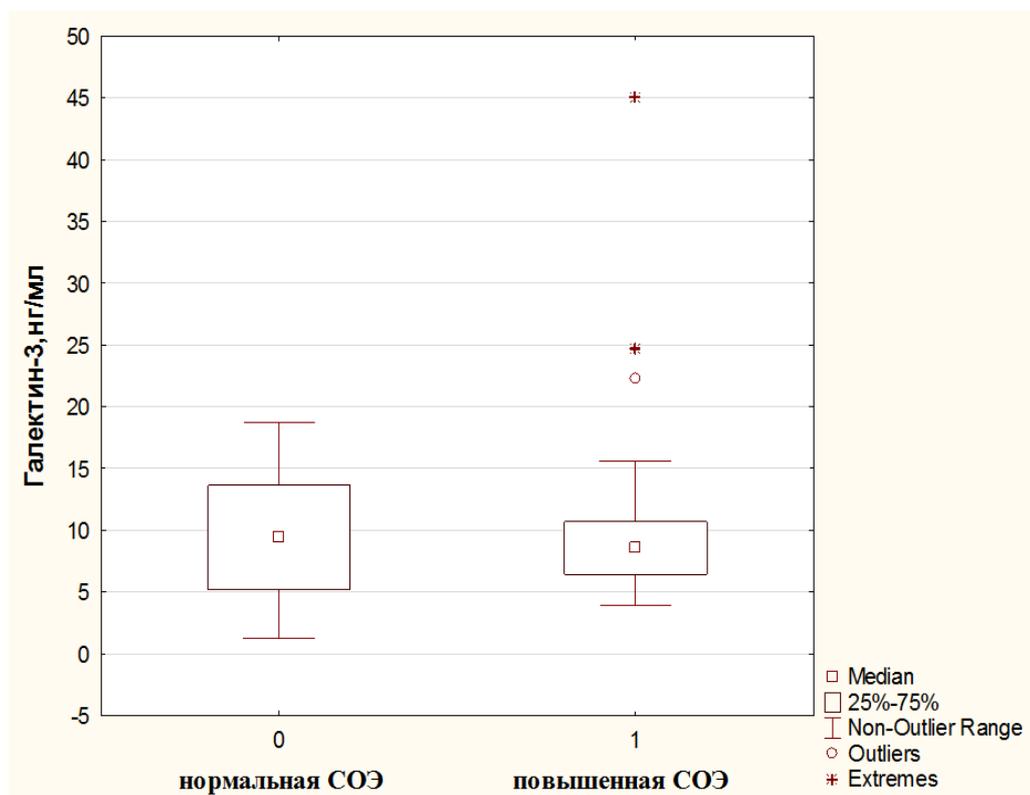


Рисунок 23 – Медианы уровня галектина-3 у больных ХСН в зависимости от СОЭ в общей группе

Также отсутствовали значимые различия концентраций галктина-3 в подгруппах больных с нормальным и повышенным уровнем фибриногена ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 24).

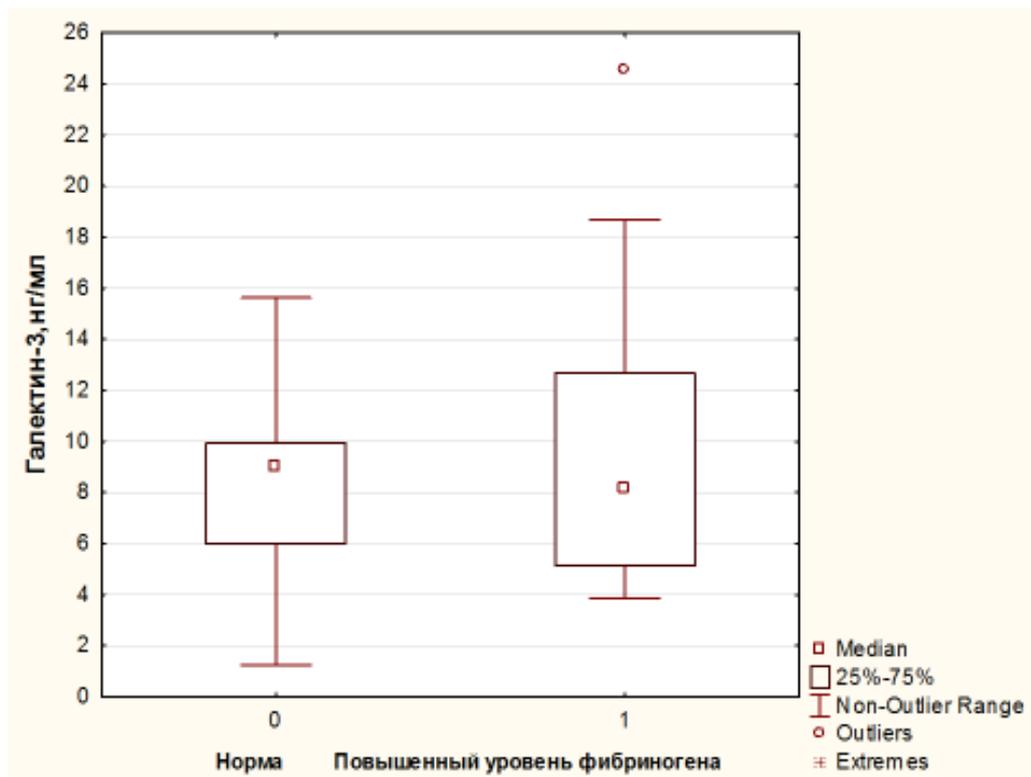


Рисунок 24 – Медианы уровня галектина-3 у больных ХСН в зависимости от уровня фибриногена

В последние годы было отмечено, что галектин-3 является новым маркером, который участвует в процессе внутрисосудистого воспаления, липидного эндцитоза, активации макрофагов, клеточной пролиферации, хемотаксиса моноцитов и клеточной адгезии [140,141,142].

Атеросклероз – это многофакторное хроническое воспалительное заболевание артерий, лежащее в основе многих сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и инсульт. В исследовании "The critical role of inflammation in atherosclerosis" проведенном в 2019, Junji Moriya et al., что воспаление является ключевым игроком в инициации и прогрессировании атеросклероза [143].

По результатам нескольких исследований [24,143] были сделаны выводы, что измерение концентрации галектин-3 в плазме может быть специфичным биомаркером заболеваний, связанных с атеросклерозом. Так результаты 10-летнего когортного исследования, в котором приняли участие 7968 человек, доказали, что галектин-3 является независимым фактором риска развития атеросклероза и

ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваний [133]. На основании клинических наблюдений Madrigal-Matute и соавторами был сделан вывод, что уровень галектина-3 в плазме крови положительно коррелирует с толщиной интима-медиа сонных артерий и повышен у пациентов с атеросклерозом сонных артерий по сравнению с контрольной группой [144]. Pusuroglu et al. и Ozturk et al. обнаружили увеличение концентрации галектина-3 по мере прогрессирования атеросклероза сонных артерий в определенных популяциях пациентов, включая синдром обструктивного апноэ и сахарный диабет 2 типа [145].

Подавляющее большинство пациентов, включенных в наше исследование, имели нормальный уровень общего холестерина. Параметры липидограммы (ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТАГ) в основной группе и подгруппах представлены в таблице 7. Достоверных различий уровней ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТАГ при оценке в подгруппах в СНсФВ, СНпФВ, СНнФВ получено не было ( $p > 0,05$ ). Уровень галектина-3 в общей популяции наших больных достоверно не различался в зависимости от наличия дислипидемии. Корреляционных взаимосвязей уровня галектина-3 и наличием дислипидемии, показателями общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, ТАГ выявлено не было ( $p > 0,05$ ), за исключением больных ХСНпФВ, у которых отмечались достоверные отрицательные корреляции между галектином-3 и наличием гиперхолестеринемии ( $r = -0,65$ ,  $p < 0,05$ ) и уровнем общего холестерина ( $r = -0,51$ ,  $p < 0,05$ ) (Рисунок 25).

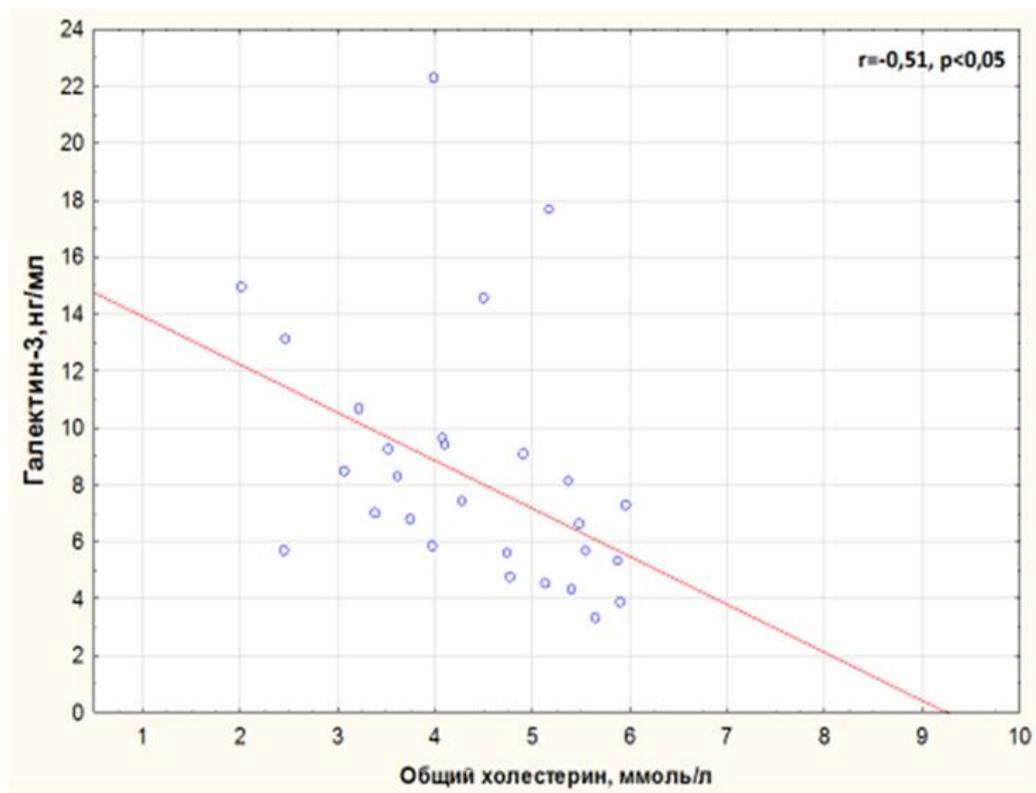


Рисунок 25 – Корреляционная взаимосвязь между галектином-3 и уровнем общего холестерина у пациентов ХСНпФВ

В одном из новейших исследований галектин-3 был изучен так же в качестве биомаркера доклинической стадии так называемой «метаболической болезни сердца» у молодых пациентов с ожирением. Была оценена прогностическая ценность таких маркеров как фоллистатин-подобный пептид 3 (FSTL3) и N-концевой натрийуретический пептид Pro-B-типа (NT-proBNP) для выявления стадии метаболической болезни сердца у молодых участников с ожирением, без клинических проявлений ССЗ. В результате исследования была выявлена связь между уровнем галектина-3 и наличием доклинической стадии поражения сердца у молодых людей с ожирением и метаболическим синдромом. Таким образом, был сделан вывод, что галектин-3 может быть использован для скрининга лиц с повышенным риском развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, связанной с ожирением [113].

В исследовании Zhen S. и соавторов приняли участие 589 человек. Было обнаружено, что уровень галектина-3 в сыворотке крови положительно коррелировал с наличием и риском развития метаболического синдрома. Анализ

логистической регрессии показал, что участники, имеющие высокие значения исследуемого биомаркера были более склонны к развитию метаболического синдрома. Эта связь наиболее ярко прослеживалась у женщин в постменопаузе (ОШ = 2,30, 95%ДИ: 1,31, 4,05). Предполагается, что данный феномен связан с экспрессией галектина-3 висцеральной жировой тканью [121].

В нашем исследовании были выделены 2 сопоставимые по числу пациентов подгруппы больных в зависимости от наличия метаболического синдрома. В основу диагноза метаболического синдрома были положены критерии The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III [124].

Диагноз метаболический синдром имеет место при наличие любых 3 критериев из вышеперечисленных.

Достоверных различий уровня галектина-3 у больных с метаболическим синдромом и без него получено не было ( $p=0,82$ ).

При оценке корреляционных взаимосвязей уровня галектина-3 и фактом наличия метаболического синдрома в общей группе, 1 и 3 подгруппах больных ХСН получено не было ( $p>0,05$ ). Во второй подгруппе больных ХСН СНпФВ уровень галектина 3 обратно коррелировал с фактом наличия метаболического синдрома ( $r=-0,503$ ,  $p<0,05$ ) (Рисунок 26).

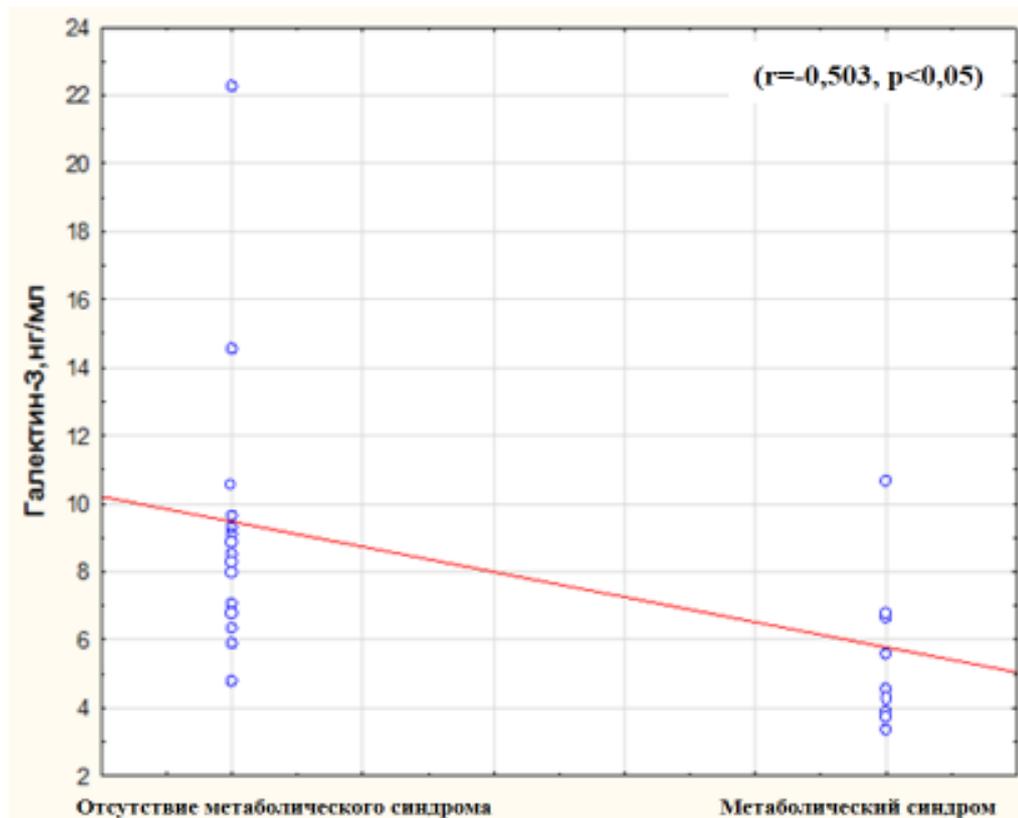


Рисунок 26 – Корреляционная взаимосвязь уровня галектина-3 и метаболического синдрома у больных 2 группе

Таким образом, результаты нашей работы несколько отличаются от результатов, описанных ранее исследований [113,121], что связано с особенностями изучаемых групп.

У пациентов в нашем исследовании имелась ХСН, более чем у 1/3 больных это была ХСНнФВ, многие из больных имели крупно- или мелкоочаговый миокардиосклероз вследствие перенесенного инфаркта миокарда или без него, в то время как в проведенных ранее исследованиях изучалась предикторная значимость галектина-3 среди лиц без значимых структурных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. В предшествующих работах галектин-3 рассматривался как маркер потенциального риска развития тех заболеваний, которые у пациентов в нашем исследовании не только уже возникли, но и достигли стадии осложнений.

Последние данные популяционных исследований [75,94,148] показали, что уровни галектина-3 в плазме крови у женщин были несколько выше, чем у мужчин. С точки зрения физиологии – это объяснение этой гендерной разницы не

до конца понятно. Считается, что определенную роль могут играть различия в жировой массе у представителей разных полов. Известно, что при одном и том же индексе массы тела женщины обычно имеют на 10% больше жира, чем мужчины [12,94,149]. Действительно, в предыдущих исследованиях наблюдалась связь между общим содержанием жира в организме и уровнями галектина-3 [150]. Несмотря на то, что повышенные концентрации галектина-3 связаны с неблагоприятными исходами у пациентов с острой и хронической СН [7,49,151,152], специфическая для пола прогностическая ценность галектина-3 при СН до сих пор остается неизвестной.

При оценке гендерных различий уровня галектина-3 в основной группе были выявлены достоверно более высокие медианы исследуемого маркера у женщин по сравнению с мужчинами. Данная тенденция к более низким значениям концентрации галектина-3 у мужчин сохранялась и в подгруппах, однако достигла уровня статистической значимости только в группе больных СНпФВ.

При оценке корреляционной взаимосвязи уровня галектина-3 и гендерного фактора была выявлена достоверная прямая взаимосвязь в общей группе больных ХСН ( $r=0,4$   $p<0,05$ ) (Рисунок 27).

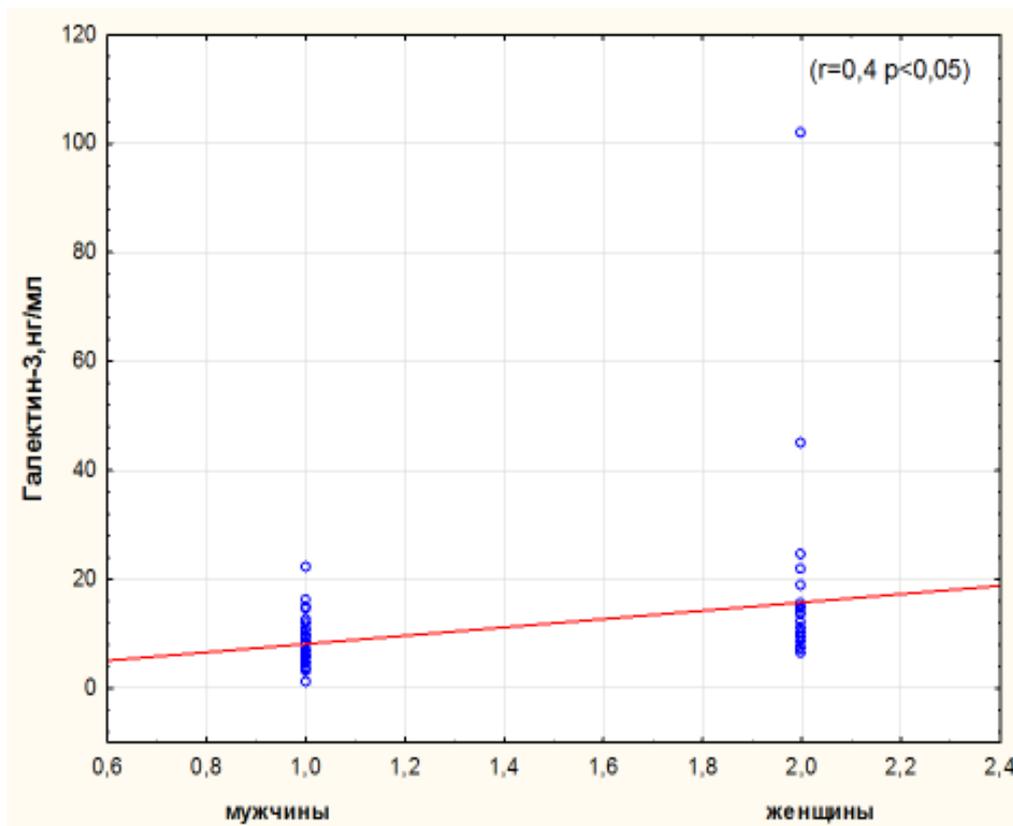


Рисунок 27 – Корреляционная взаимосвязь уровня галектина-3 с гендерным фактором в основной группе

При оценке корреляционных взаимосвязей в подгруппах достоверных результатов получено не было ( $p > 0,05$ ), что, по-видимому, обусловлено небольшой выборкой пациентов.

При анализе гендерных различий уровня галектина-3 у пациентов с разными ФК ХСН наблюдались значимые различия между показателями у мужчин и женщин при отсутствии значимых различий между пациентами разных ФК NYHA (Рисунок 28).

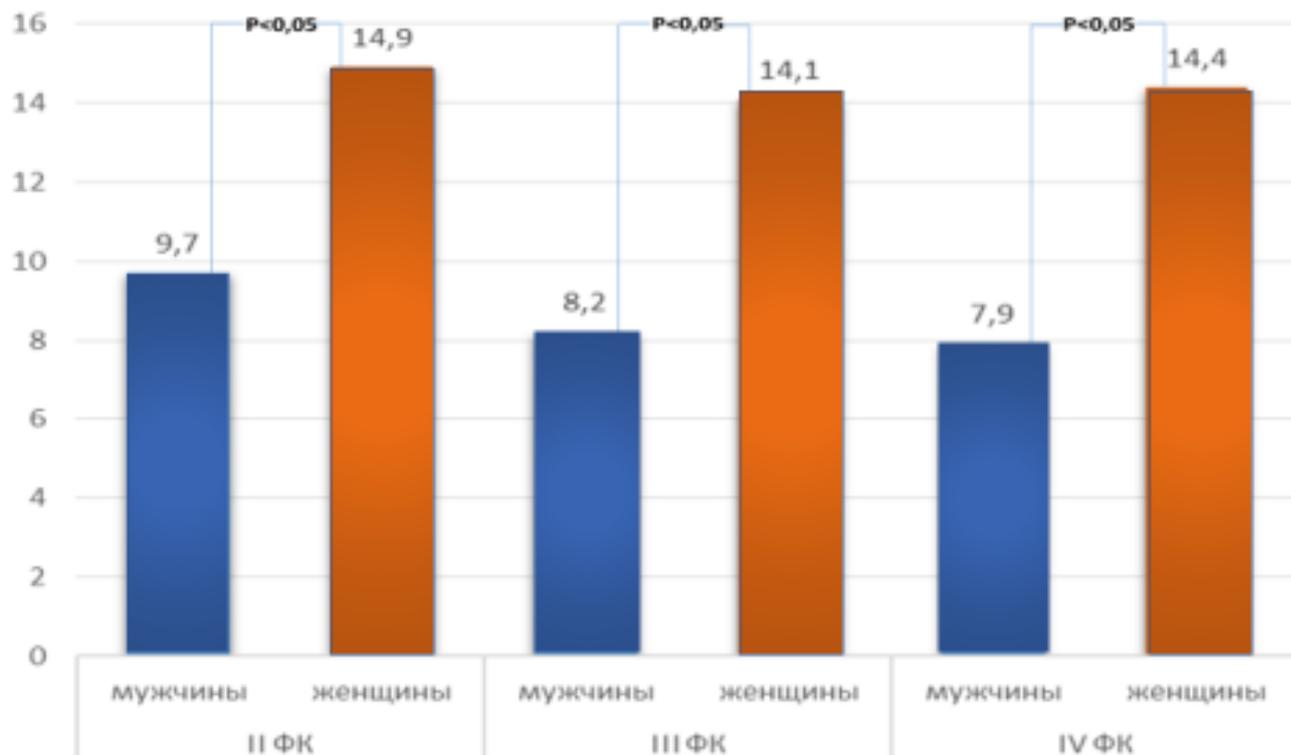


Рисунок 28 – Гендерные различия уровня галектина-3 у больных с разными ФК NYHA

Значимых различий уровня NT-proBNP среди мужчин и женщин в нашей работе также выявлено не было. Характерно, что у здоровых женщин концентрация NT-proBNP, определяемая в целом ряде популяционных исследований, была значимо выше, чем у мужчин, однако у больных ХСН эти различия не были столь значимыми, что, по мнению авторов, объясняется «грубыми» последствиями миокардиального стресса, которые у больных ХСН значительно преобладают над более «тонкими» специфичными для пола различиями [119,123,153].

Популяционные исследования показали, что уровни галектина-3 у пациентов с ХСН обычно выше, чем у здоровых людей. При этом у пациентов с ХСН гендерные различия концентраций галектина-3 непостоянны, и некоторые исследования сообщают о несколько более высоких концентрациях галектина-3 у мужчин по сравнению с женщинами [103,127].

По аналогии с другими биомаркерами, например, NT-proBNP, считается, что отсутствие выраженных гендерных различий у больных с ХСН может быть объяснено активизацией иных механизмов регуляции, несколько отличающихся от

физиологических регуляторных путей [75,85].

В исследовании Zhou K, Zhou Y. и соавторов была оценена экспрессия галектина-3 у пациентов с различными типами гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и взаимосвязи между экспрессией галектина-3 и ремоделированием ЛЖ у пациентов со стенозом аортального клапана. В исследование были включены 77 пациентов с тяжелым аортальным стенозом. Наблюдалась сильная положительная корреляция между уровнями фиброза и экспрессией галектина-3 как в плазме ( $r=0,584$ ,  $p<0,001$ ), так и в миокарде ( $r=0,522$ ,  $p<0,001$ ). Относительная толщина стенки миокарда ЛЖ сильно коррелировала с экспрессией галектина-3 ( $r=0,594$ ,  $p<0,004$ ). Кроме того, уровни N-концевого натрийуретического пептида рго-В-типа (NT-proBNP) положительно коррелировали как с выраженностью фиброза ( $r=0,313$ ,  $p=0,036$ ), так и с индексом массы миокарда ЛЖ ( $r=0,559$ ,  $p<0,008$ ). На основании полученных данных был сделан вывод, что уровень галектина-3 положительно коррелировали с фиброзом и значениями относительной толщины стенки миокарда ЛЖ, которые являются решающими показателями геометрического ремоделирования. Уровни галектина-3 и NT-proBNP могут быть ценными прогностическими предикторами у пациентов с аортальным стенозом с дезадаптивным ремоделированием миокарда [41,139,152].

В нашем исследовании мы оценивали основные показатели ЭХО КГ в основной группе и подгруппах, выделенных на основании величины ФВ ЛЖ, согласно действующим клиническим рекомендациям [154]. Результаты выполненной ЭхоКГ с показателями представлены в таблице 11. Группы достоверно различались по ФВ ЛЖ ( $p<0,05$ ). В группе пациентов с СНсФВ 47% больных имели ГЛЖ, у 93% выявлена легочная гипертензия. Пациенты ХСНпФВ и ХСНнФВ достоверно не различались по частоте встречаемости ГЛЖ (94% и 100%, соответственно), при этом у пациентов с ХСНнФВ процессы дезадаптивного ремоделирования были значительно более выраженными, что проявлялось значимо большими систолическими и диастолическими размерами левого желудочка ( $p<0,05$  при сравнении с первой и второй группами).

Достоверных различий уровня галектина-3 в обследуемых фенотипических

подгруппах ХСН, выделяемых по величине ФВ ЛЖ выявлено не было (Рисунок 29).

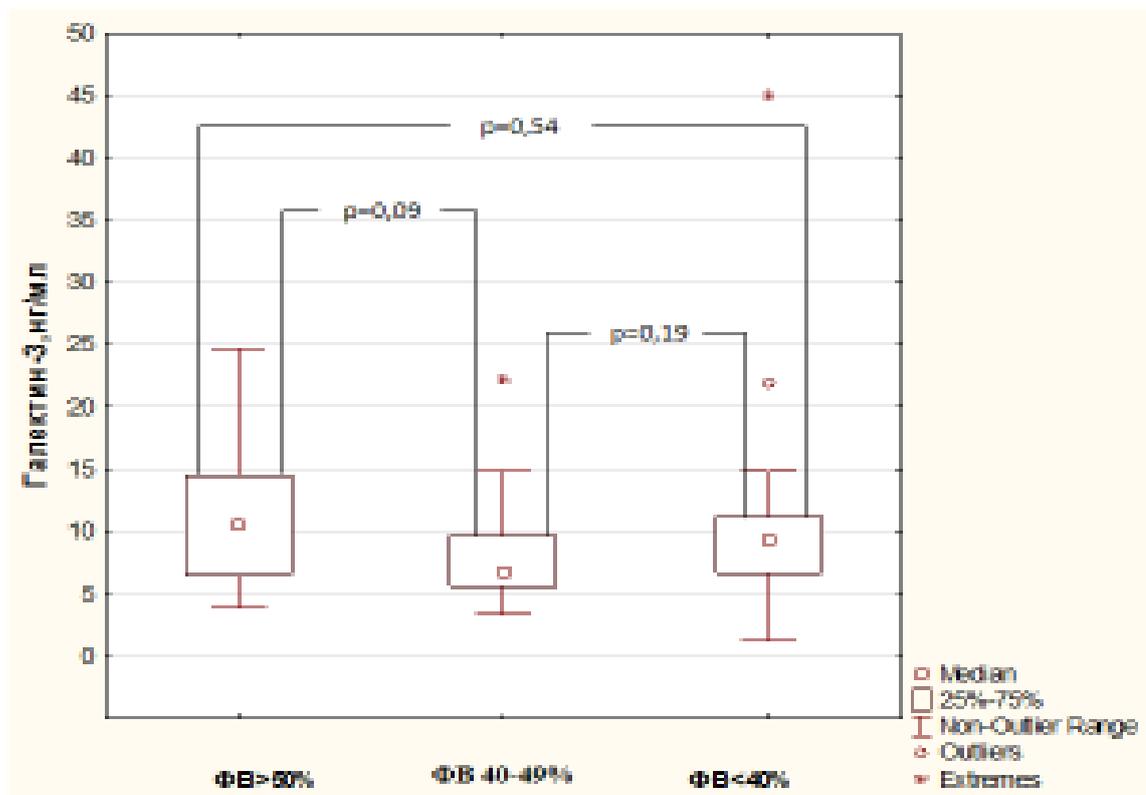


Рисунок 29 – Медианы уровня галектина-3 у больных ХСН в зависимости от ФВЛЖ

При оценке корреляционных взаимосвязей в общей группе 2 и 3 группах больных ХСН корреляционных взаимосвязей уровня галектина-3 с ФВ ЛЖ выявлено не было ( $p > 0,05$ ). У пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ были выявлены значимые отрицательные корреляционные взаимосвязи между уровнем галектина-3 и ФВ ЛЖ ( $r = -0,57$ ,  $p < 0,01$ ) (Рисунок 30) [125].

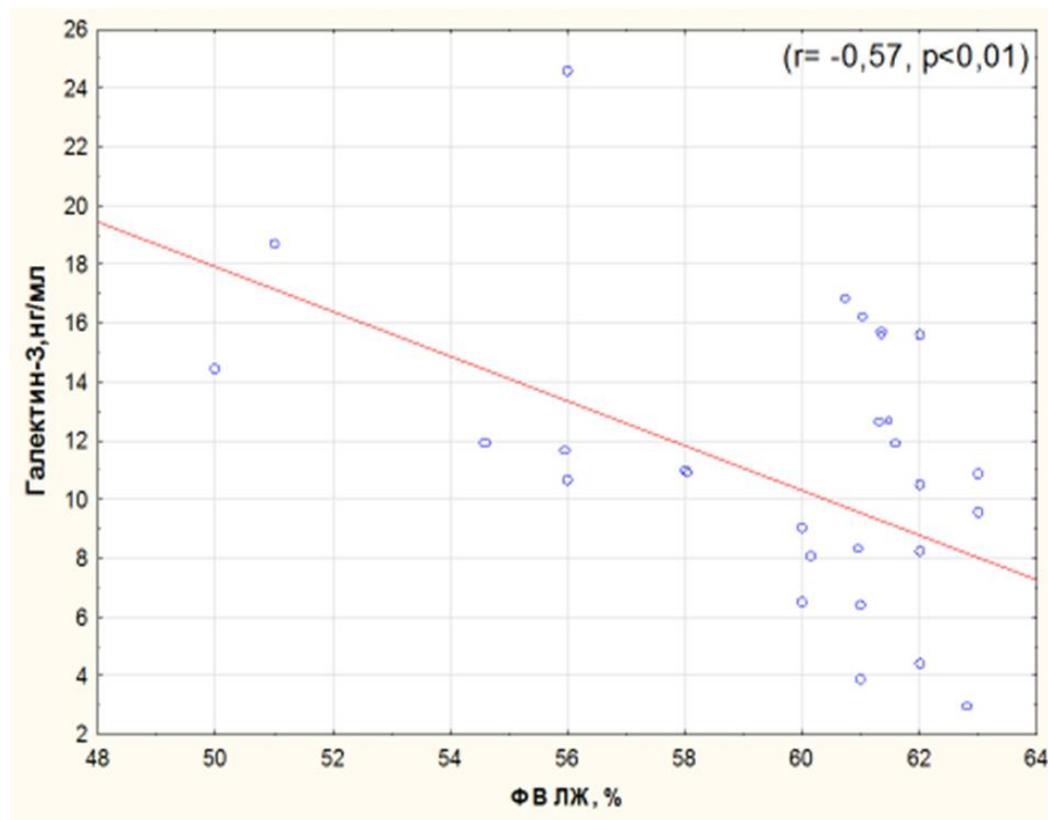


Рисунок 30 – Корреляционная взаимосвязь уровня галектина-3 и ФВ ЛЖ у пациентов ХСНсФВ

Результаты наших наблюдений, а также ранее проведенные исследования Ю.В. Дуболазовой и соавт. (2017) [152] А.К. Курбонова и соавт. (2020) [17], выявляют повышение уровней галектина-3 у пациентов ХСНсФВ, что, как полагают, обусловлено фибротическими процессами, лежащими в основе диастолической миокардиальной дисфункции. В нашем исследовании именно у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ были выявлены значимые отрицательные корреляционные взаимосвязи между уровнем галектина-3 и ФВ ЛЖ ( $r = -0,41$ ,  $p < 0,01$ ) [125]. Полученные результаты заставляют обратить особое внимание на пациентов ХСНсФВ, как на категорию тяжелых больных, у которых высокая степень активности нейрогуморальных провоспалительных факторов лежит в основе неуклонного прогрессирования заболевания и расценивается как фактор неблагоприятного прогноза. Во многом похожие результаты, полученные в работе Ю.В. Дуболазовой и соавт. (2017), расцениваются как проявление более выраженного фиброза миокарда – морфологического субстрата нарушенной

диастолической функции при сохраненной систолической [125,152].

При оценке влияния тяжести ХСН на показатели плазменной концентрации галектина-3 были получены противоречивые результаты [107,111,125].

В нашей работе не выявлено значимых изменений уровня галектина-3 при разной степени систолической дисфункции левого желудочка и разных показателях ФК NYHA и баллах ШОКС, в то время как в работе Ю.В. Щукина и соавторы, содержание галектина-3, в отличие от NT-proBNP коррелировало с ФК ХСН, но не с ФВ ЛЖ, на основании чего авторами были сделаны выводы о зависимости экспрессии галектина-3, в отличие от NT-proBNP, от активности системы провоспалительных цитокинов: С-реактивного белка, интерлейкина-6 и окисленных липопротеидов низкой плотности, а не от факторов систолического механического стресса. Также в недавнем исследовании А.К. Курбонова и соавторов (2020) отмечено, что уровни галектина-3 и других нейрогормональных факторов (матричной металлопротеазы-1 и альдостерона) у больных ХСН повышались «синхронно с ФК» и отрицательно коррелировали с величиной ФВ у больных со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ [17,125]. Значимые корреляционные связи уровня галектина-3 и показателей КСР и КДО левого желудочка, выявленные в нашем исследовании, не позволяют исключить роль миокардиального стресса как фактора, потенцирующего синтез галектина-3, относящегося к профибротическим биомаркерам [70,112] и способного стимулировать процессы миокардиального фиброза, лежащего в основе дезадаптивного ремоделирования при прогрессировании ХСН [107,125].

Медианы уровня NT-proBNP достоверно нарастают у больных с ХСН от первой к третьей группе и достигли уровня статистической значимости между показателями первой и второй ( $p=0,04$ ) и первой третьей группами ( $p=0,01$ ).

При анализе полученных результатов было выявлено увеличение концентрации NT-proBNP у пациентов с более выраженными нарушениями систолической функции левого желудочка. Медиана NT-proBNP была значимо ниже у пациентов ХСНсФВ по сравнению с больными ХСНпФВ и ХСНнФВ ( $p<0,05$ ), тогда как в 2-й и 3-й группах отмечалась лишь тенденция к более высоким

значениям уровня NT-proBNP при более низких показателях ФВ ЛЖ [125].

Результаты корреляционного анализа подтвердили выявленные тенденции: в общей группе больных ХСН ФВ ЛЖ обратно коррелировала с уровнями NT-proBNP ( $r = -0,29$ ,  $p < 0,05$ ) (Рисунок 31) [125].

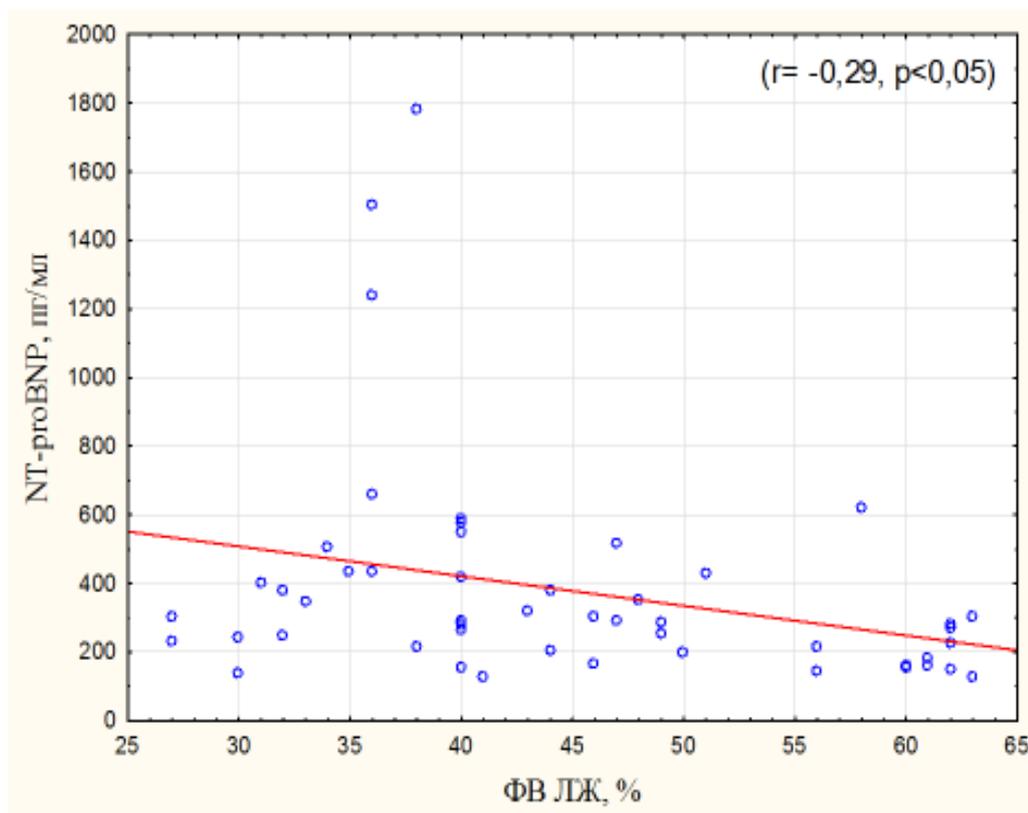


Рисунок 31 – Корреляционные связи ФВ ЛЖ с уровнями NT-proBNP в общей группе больных ХСН

Корреляционных взаимосвязей уровня галектина-3 с уровнем NT-proBNP как в общей группе больных ХСН, так и во всех фенотипических группах выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Однако даже при отсутствии значимых корреляций между показателями ФВ и уровнями галектина-3 в подгруппах больных ХСНпФВ и ХСНнФВ, в общей когорте обследуемых больных было выявлено наличие прямых корреляционных связей между значениями галектина-3 и некоторыми параметрами внутрисердечной гемодинамики, в частности, конечным систолическим размером ( $r = 0,31$ ,  $p < 0,05$ ) и конечным диастолическим объемом ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ) [125].

С целью комплексной оценки активности системы натрийуретических пептидов и показателей профибротического статуса у пациентов с ХСН, нами оценивались концентрации галектина-3 в терцильных группах NT-proBNP, диагностическая и предикторная роль которого к настоящему времени хорошо изучена [125].

Взаимосвязи биомаркеров, отражающие вовлеченность различных звеньев нейрогуморальной регуляции в патогенез ХСН, нашем исследовании подтвердились тенденцией к увеличению уровня галектина-3 при более высоких значениях NT-proBNP (Рисунок 32) [125].

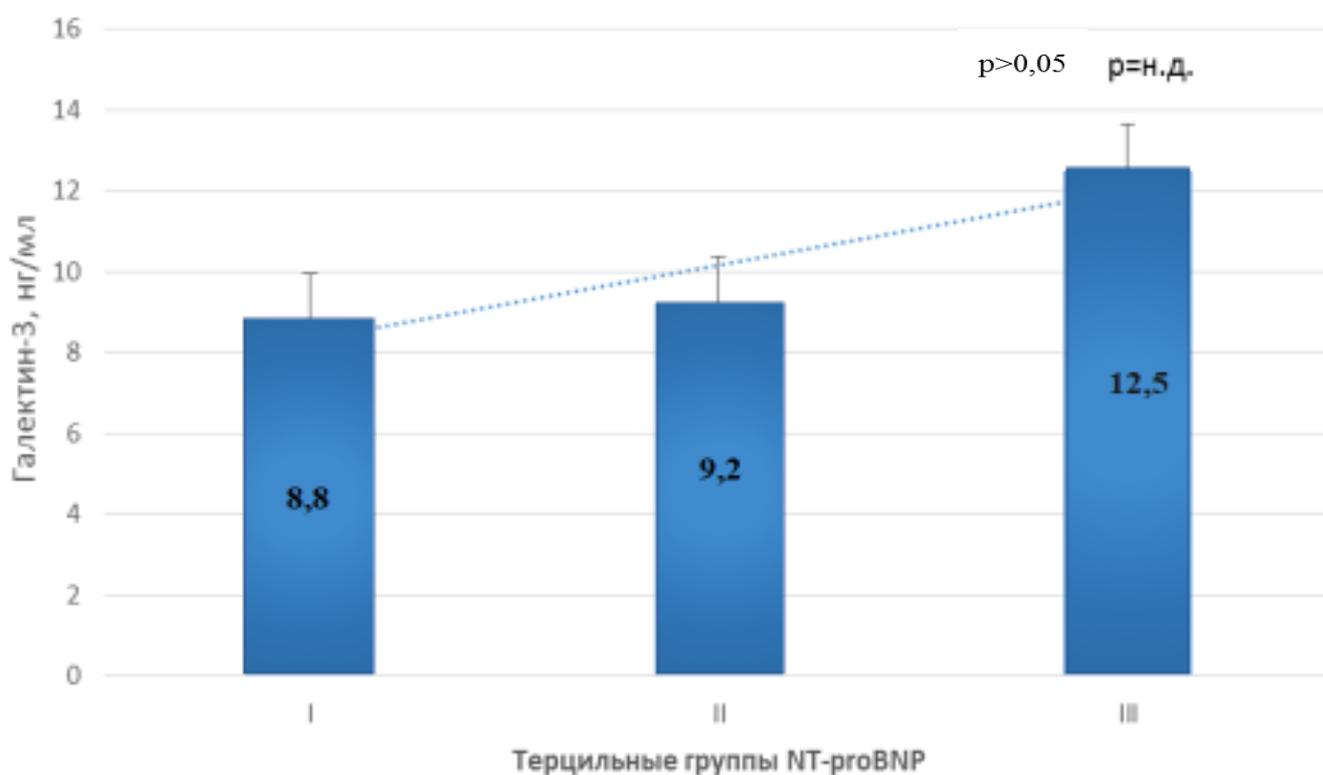


Рисунок 32 – Показатели уровня галектина-3 в терцильных группах NT-proBNP

При оценке полученных данных была выявлена тенденция к увеличению концентрации галектина-3 при более высоких показателях NT-proBNP, но при проведении корреляционного анализа значимых взаимосвязей, данных биомаркеров выявить не удалось ( $r=0,13$ ,  $p>0,05$ ) [125].

По определению Управления по контролю за качеством продуктов питания

и лекарственных средств (FDA) термином «биомаркер» обозначают определенную характеристику, которая является индикатором нормальных биологических или патологических процессов, или реакции на воздействие или вмешательство [53]. Важным преимуществом использования биомаркеров служит возможность их применения на раннем этапе развития заболевания, до появления яркой, а подчас тяжелой клинической симптоматики или клинически значимых морфологических изменений органов [154,155].

В контексте кардиоренального синдрома, биомаркер, по определению являющийся не обязательно участником, но обязательно свидетелем патологического процесса, должен отражать течение патогенетических этапов развития почечного повреждения [156]. В настоящее время опубликовано большое количество как экспериментальных, так и клинических исследований, предлагающих использование различных биомаркеров для диагностики острого и хронического почечного повреждения [157,158,159,160,161].

Первые клинические исследования, доказывающие роль биомаркеров в диагностике кардиоренального синдрома, были выполнены на достаточно узких и специфических когортах больных, в частности у педиатрических пациентов, которым выполнялись сложные кардиохирургические операции. Впоследствии попытки валидизировать их использования в более разнородных группах, в том числе у пациентов, поступающих в отделения реанимации, оказались не столь результативными [162]. При анализе клинических исследований было выявлено, что в большинстве из них оценивалась роль биомаркеров в диагностике острого почечного повреждения, которое было предварительно верифицировано на основании оценки уровня креатинина [31,158].

Так в исследовании Framingham Heart Study анализ данных более 3000 участников показал, что повышенные концентрации галектина-3 были связаны с увеличением риска развития сердечной недостаточности. Однако после учета степени почечной дисфункции сила корреляционных взаимосвязей уровня галектина-3 и риска ХСН в значительной степени снизилась [19,163].

В исследовании Rebholz CM, Selvin E. и соавторов галектин-3 был

предложен в качестве нового биомаркера сердечной недостаточности и фиброза сердца, а также возможного биомаркера фиброза почечной ткани. Были проанализированы данные 9 148 участников без хронической болезни почек (ХБП) или сердечной недостаточности, у которых во время первого (базового) визита определялся исходный уровень галектина-3 в плазме. В исследовании, продолжавшемся на протяжении 16 лет, исходный уровень галектина-3 коррелировал с расчетной скоростью клубочковой фильтрации и альбумин/креатининовым соотношением мочи [164]. Результаты были скорректированы с учетом возраста, пола, расы, образования, физической активности, статуса курения, индекса массы тела, систолического артериального давления, использования антигипертензивных препаратов, истории сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, уровня гликемии натощак. В результате была выявлена значимая положительная связь между галектином-3 и стадиями ХБП (ОР: 2,22 [95%ДИ: 1,89, 2,60]), более выраженная среди пациентов с артериальной гипертензией [165,166].

В нашем исследовании мы так же разделили пациентов в зависимости от наличия и степеней АГ. Подавляющее большинство включенных в наше исследование пациентов имели повышенные цифры АД (98,6%). Медианы уровня галектина-3 в основной группе по мере нарастания степени АГ статистически значимо не отличались ( $p > 0,05$ ), рисунок 31. Достоверных различий в подгруппах больных, выделенных по величине ФВ ЛЖ и степеи АГ выявлено не было, что, скорее всего, обусловлено малыми размерами исследуемых групп (Рисунок 33).

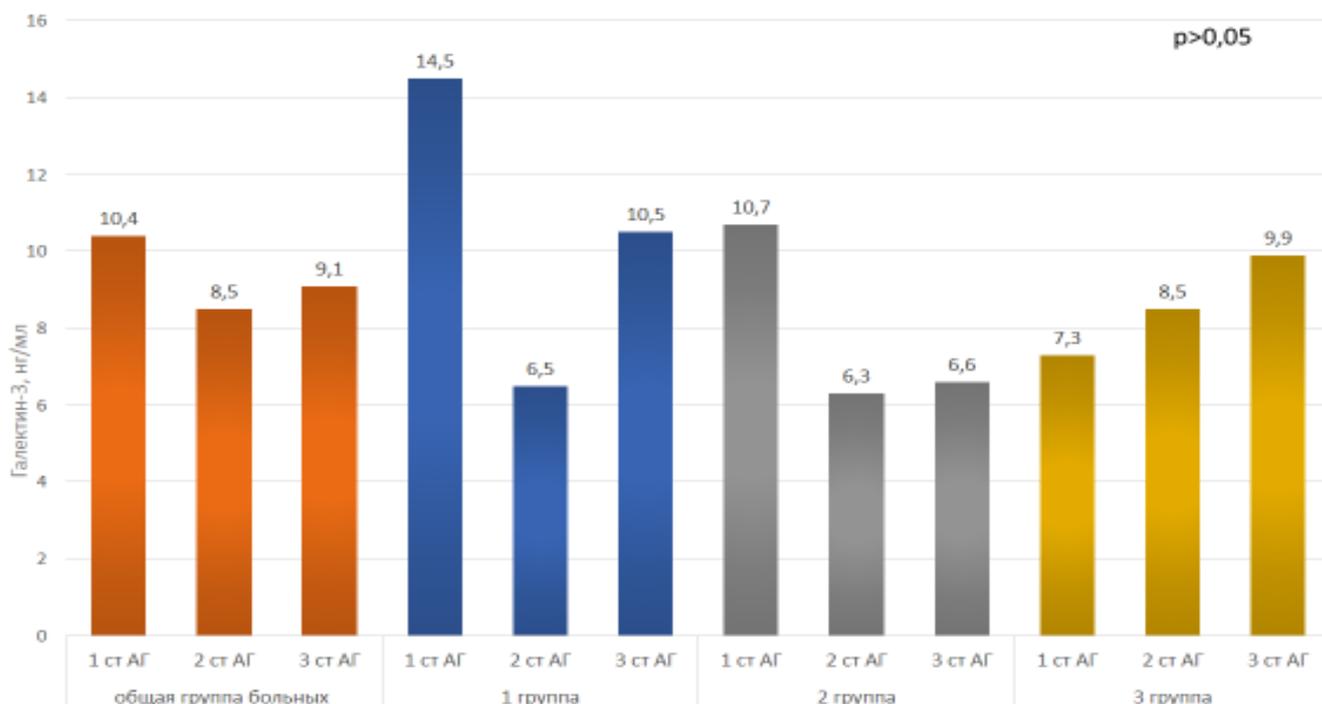


Рисунок 33 – Медианы уровня галектина-3 у больных ХСН с различными степенями АГ

В общей группе больных ХСН корреляционных взаимосвязей между галектином-3 и фактом наличия, уровнем и степенью АГ не было обнаружено ( $p > 0,05$ ). При оценке корреляционных взаимосвязей между указанными параметрами в подгруппах также корреляционных взаимосвязей не было получено ( $p > 0,05$ ), что было связано с наличием довольно тяжелой ХСН с явлениями дезадаптивного ремоделирования миокарда.

В исследовании Zamora E, Lurón J и соавторов была изучена связь между уровнем галектина-3 и функцией почек в когорте из 876 амбулаторных пациентов с ХСН (средний возраст 68 лет; ФВЛЖ – 36 %), из которых 52,2% страдали ИБС. Пациенты были стратифицированы по стадиям ХБП и в зависимости от СКФ отнесены в 3 группы: со СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (n = 218), СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (n = 434), в которых значения галектина-3 значительно отличались: 12,3 [10,4; 15,6]; 16,1 [13; 19,8] и 24,5 [20; 33,8] нг/мл соответственно. Уровень галектина-3 не зависел от функционального класса NYHA (I-II и III-IV) и величины ФВ ЛЖ, но коррелировал со скоростью клубочковой фильтрации ( $r = -0,64$ ) и с уровнями цистатина-С ( $r = 0,70$ ). Исследователями был сделан вывод о

тесной связи концентрации циркулирующего галектина-3 с функцией почек у амбулаторных пациентов с ХСН [165].

Целью еще одного недавно проведенного исследования Kim A.J., Ro H., Kim H. и соавторов было определить связь между sST2 и галектином-3 и прогрессированием ХБП с неблагоприятными клиническими исходами. Были определены исходные уровни sST2 и галектина-3 в когорте из 353 пациентов с ХБП (почечная недостаточность с заместительной терапией или снижение СКФ  $\geq 50\%$ ). Была использована модель пропорциональных рисков Кокса для оценки связи между уровнями sST2 и галектина-3 с риском развития и прогрессирования ХБП и клиническими исходами. В результате исследования получены следующие выводы: повышенные уровни sST2 и галектина-3 достоверно связаны с прогрессированием ХБП, но только sST2 связан с неблагоприятными клиническими исходами [60].

В исследовании Hsu BG, Wang CH и соавторов была изучена связь между галектином-3 с эндотелиальной функцией у 130 пациентов с ХБП 3-5 стадии, у которых определяли уровень галектина-3 и оценивали состояние эндотелиальной функции с помощью неинвазивного теста цифрового теплового мониторинга. Было отмечено, что значение галектина-3 положительно коррелировало со значением СРБ, но отрицательно коррелировало с величиной СКФ. В многофакторном пошаговом линейном регрессионном анализе уровень галектина-3 в сыворотке крови был достоверно отрицательно связан со значениями индекса сосудистой реактивности, что позволило рассматривать его в качестве потенциального маркера эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХБП [114].

Представляет большой интерес многолетнее исследование O'Seaghdha CM, Hwang SJ. и соавторов, в котором галектин-3 изучался как профибротический медиатор, являющийся предиктором развития ХБП [166]. Учитывались предыдущие исследования на животных, в которых была выявлена связь между развитием почечного фиброза и обнаружена обратная корреляционная связь с СКФ. В исследовании приняло участие 2450 пациентов, которые проходили обследования с 1995 по 2008 гг. Были использованы многомерные модели

логистической регрессии для оценки взаимосвязи между галектином-3 и ХБП. В среднем за 10 лет наблюдения СКФ быстро снизилась у 241 (9,2%) участника, ХБП развилась у 277 (11,3%), а альбуминурия была выявлена у 194 (10,1%). Была выявлена связь между высокими уровнями галектина-3 в плазме крови и быстрым снижением рСКФ (ОШ=1,49; 95% ДИ = 1,28-1,73]) и более высоким риском развития ХБП (ОШ = 1,47; 95% ДИ = 1,27 - 1,71), но не с риском развития альбуминурии. Добавление галектина-3 к клиническим предикторам улучшило статистику (0,837-0,845;  $p=0,02$ ), но не достигло predetermined порогов для клинически значимых улучшений прогнозирования риска на основе реклассификационных индексов. Был сделан вывод, что повышенные уровни галектина-3 в плазме крови связаны с повышенным риском быстрого снижения СКФ и возникновения ХБП, что требует дальнейшего изучения в группах более высокого риска [166].

Учитывая известный профибротические эффекты галектина-3, имеющие патогенетическое значение в развитии кардиоренального синдрома, нами был проведен анализ уровня исследуемого маркера у больных ХСН в общей группе и подгруппах в зависимости от концентрации лабораторных маркеров ХБП (креатинин, мочевины, К), и интегрального параметра (СКФ)

С учетом поставленных целей исследования мы оценили уровни галектина-3 в зависимости от концентрации креатинина, мочевины, К и уровня СКФ.

В общей популяции больных ХСН в нашем исследовании уровень галектина-3 находился в прямой взаимосвязи с мочевиной, креатинином, К и обратной с величиной СКФ. Однако, статистически значимая взаимосвязь определялась с СКФ и уровнем мочевины. Наиболее выраженная отрицательная взаимосвязь между галектином-3 и СКФ и уровнем мочевины была выявлена в группе пациентов с ХСНнФВ.

В группе ХСНсФВ были отмечены значимо более высокие показатели величины СКФ при сравнении с группами ХСНпФВ и ХСНнФВ.

В первой группе медианы галектина-3 имели наиболее низкие значения (6,89 [5,59;9,28]). Была выявлена тенденция к более высоким значения исследуемого

маркера во второй группе (7,45[6,39;10,69] и значимо наиболее высокие показатели медианы в третьей группе по сравнению с первой группой пациентов СКФ $>60$ (10,5 [9,54;15,08],  $p=0,0002$ ).

Нами было выявлено значимое увеличение концентрации галектина-3 сыворотки по мере снижения СКФ вплоть до ХБПс3b (Рисунок 34) [4].

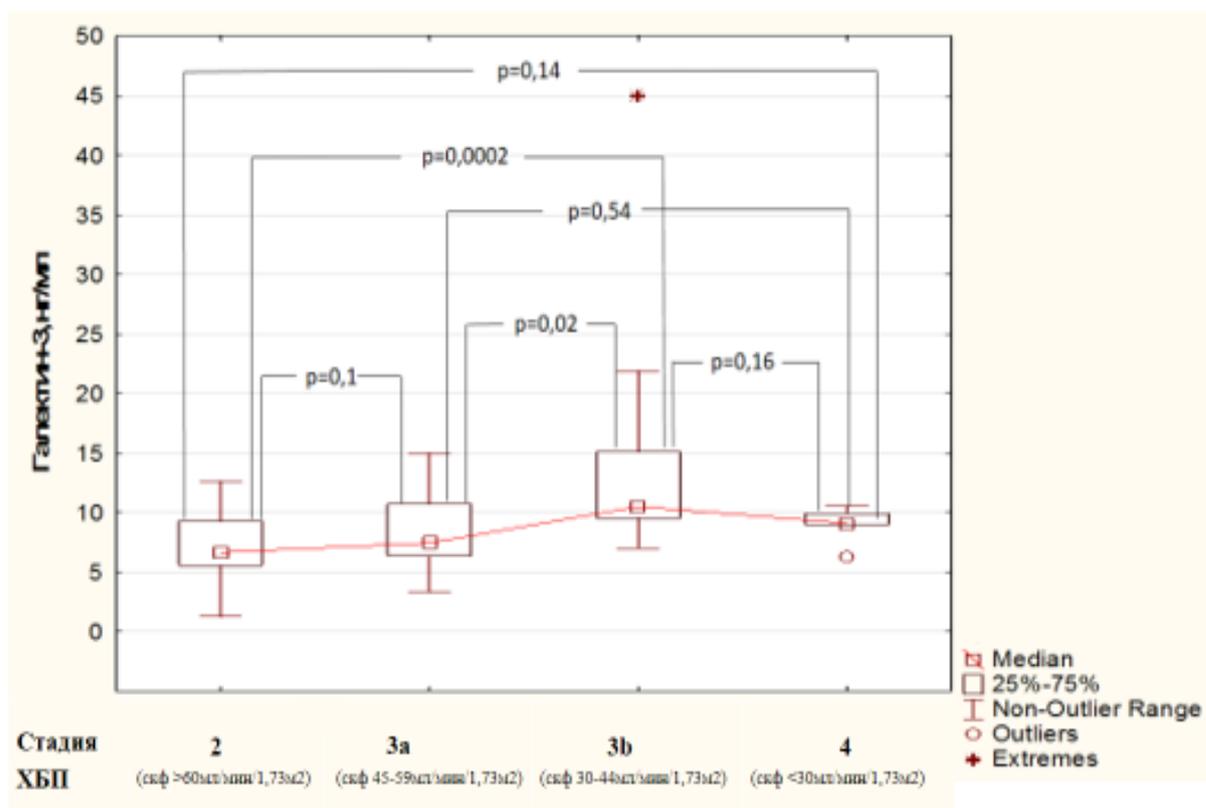


Рисунок 34 – Медианы уровня галектина-3 у больных ХСН с разными значениями СКФ

При этом отсутствовали значимые различия уровня галектина-3 у больных с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка, Таблица 21.

Таблица 21 – Показатели ФВ ЛЖ у пациентов с разными стадиями ХБП [4]

Показатель	СКФ >60 мл/мин/1,73м2 (n=36)	СКФ <60 мл/мин/1,73м2 (n=36)		
		ХБП с3а (n=16)	ХБП с3b (n=14)	ХБП с4 (n=5)
ФВ ЛЖ, %	47,3±11	40,5±10	44,8±11	43,2±8,5
Галектин-3, нг/мл	6,89 [5,59;9,28]	7,45 [6,39;10,69]	10,51 [9,54;15,08]	9,10 [9,01;9,91]

Примечание: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек;  $p > 0,05$  для всех групп

Сходные результаты были получены в проспективном исследовании G.Stoltze и соавторов (2016), включавшем 132 пациента с ХСНнФВ (медиана ФВ ЛЖ 33 [27-39]%) в возрасте 70 [64-75] лет. В данной работе пациенты с концентрацией галектина-3 в плазме выше медианы имели значительно более низкую расчетную СКФ, и эта ассоциация оставалась значимой в многофакторном регрессионном анализе ( $\beta$ : -0,010; 95% ДИ -0,012-0,008;  $p < 0,001$ ) с поправкой на возраст, пол, лечение. Авторами также не было обнаружено связи между концентрациями галектина-3 в плазме и функцией или структурой миокарда, оцениваемой по ФВ ЛЖ, индексу массы миокарда, КДО ЛЖ или глобальной продольной деформации ЛЖ ( $p > 0,05$  для всех величин), но были выявлены взаимосвязи с другими биомаркерами ХСН, такими как NT-proBNP ( $\beta$ : 0,047; 95%ДИ: 0,008–0,086;  $p=0,020$ ), Midregional pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP) ( $\beta$ : 0,137; 95%ДИ: 0,067–0,207;  $p < 0,001$ ), хромогранин А ( $\beta$ : 0,123; 95% ДИ: 0,052–0,194;  $p < 0,001$ ) и копептин ( $\beta$ : 0,080; 95% ДИ: 0,000–0,160;  $p=0,049$ ), что позволило авторам сделать выводы, что галектин-3 отражает как повышенную нейрогуморальную активность, так и сниженную СКФ, но не функцию миокарда у пациентов с систолической ХСН.

Выявленная нами тенденция к нарастанию концентрации галектина-3 по мере снижения СКФ согласуется с результатами ранее проведенных исследований [167,168], однако в связи с малым объемом выборки выявленная закономерность не достигла уровня статистически значимости при сравнении ХБПс4 с другими стадиями.

В нашем исследовании зависимость уровня галектина-3 именно от величины СКФ, а не от степени выраженности нарушений внутрисердечной гемодинамики, отражается отсутствием значимых различий между значениями ФВ ЛЖ у больных с разными стадиями ХБП ( $p > 0,05$ ).

Для оценки пороговых значений галектина-3, увеличивающих риск наличия ХБП 3-4 стадий, а также для расчета чувствительности и специфичности данного маркера был проведен ROC-анализ. При анализе прогностической ценности галектина-3 и ROC-кривой выявлено, что уровень галектина-3 выше 10,3 нг/мл с чувствительностью 60% и специфичностью 75% увеличивает риск снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> у больных ХСН. AUC=0,753 (St 0,057) [4].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению физиологической и патофизиологической роли галектина-3, до сих пор не определены его референсные значения для здоровых лиц, и отсутствуют однозначные данные, позволяющие судить о степени его повышения у пациентов с ХСН. Отсутствие единого мнения ученых относительно пороговых значений галектина-3 диктует необходимость дальнейших исследований в данном направлении. В нашей работе значения галектина-3 были несколько ниже по сравнению с результатами других авторов [4,17,117,152], однако значимо более высокие показатели были отмечены при наличии у пациентов ХБП 3-4 стадии, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований, что подтверждает репрезентативность нашей группы пациентов с ХСН и достоверность полученных результатов [4].

По результатам наблюдений Carrasco-Sanchez F.J. и соавт. (2013) предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с острой сердечной недостаточностью и сохраненной ФВ, наряду с возрастом, ФК NYHA, наличием анемии и сахарного диабета, повышением уровня мозгового натрийуретического пептида, снижением СКФ и гипонатриемией, было повышение уровня галектина-3 выше 13,8 нг/мл (ОШ: 1,43, 95% ДИ 1,07-1,91;  $p=0,015$ ) [169]. В то же время в исследовании CARE-HF прогностически неблагоприятным и ассоциированным с высоким риском наступления конечных точек (смерти и госпитализации по

причине ХСН) в отношении пациентов с ХСН III–IV ФК NYHA с признаками систолической дисфункции ЛЖ был признан уровень галектина-3 плазмы крови  $>30$  нг/мл [4,140].

Лишь у двух из наших пациентов показатели галектина-3 достигали столь высоких значений. В обоих случаях это были женщины пожилого возраста, имеющие ишемическую природу ХСН с клиническими и рентгенологическими признаками пневмонии, имеющие снижение СКФ менее  $45$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Максимальное значение галектина-3, составившее  $60$  нг/мл, наблюдалось у пациентки  $69$  лет с ФВ ЛЖ  $34\%$  и клиническими проявлениями тяжелой «застойной» ХСН III стадии (в виде анасарки, асцита и двустороннего гидроторакса), IV ФК NYHA, развившейся вследствие перенесенного инфаркта миокарда и постоянной формы фибрилляции предсердий на фоне длительной плохо контролируемой артериальной гипертензии; пациентка также страдала ожирением 1 ст. и анемией легкой степени, у нее наблюдалось снижение СКФ по СКD-EPI до  $33$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, соответствующее ХБПс3b [4].

В целом у женщин уровень галектина-3 был выше, чем у мужчин в аналогичной подгруппе. Наряду с более высокими концентрациями в подгруппах пациентов, выделенных на основании величины ФВ ЛЖ и ФК NYHA ХСН, выраженные гендерные различия наблюдались среди пациентов с разными стадиями ХБП (Рисунок 35).

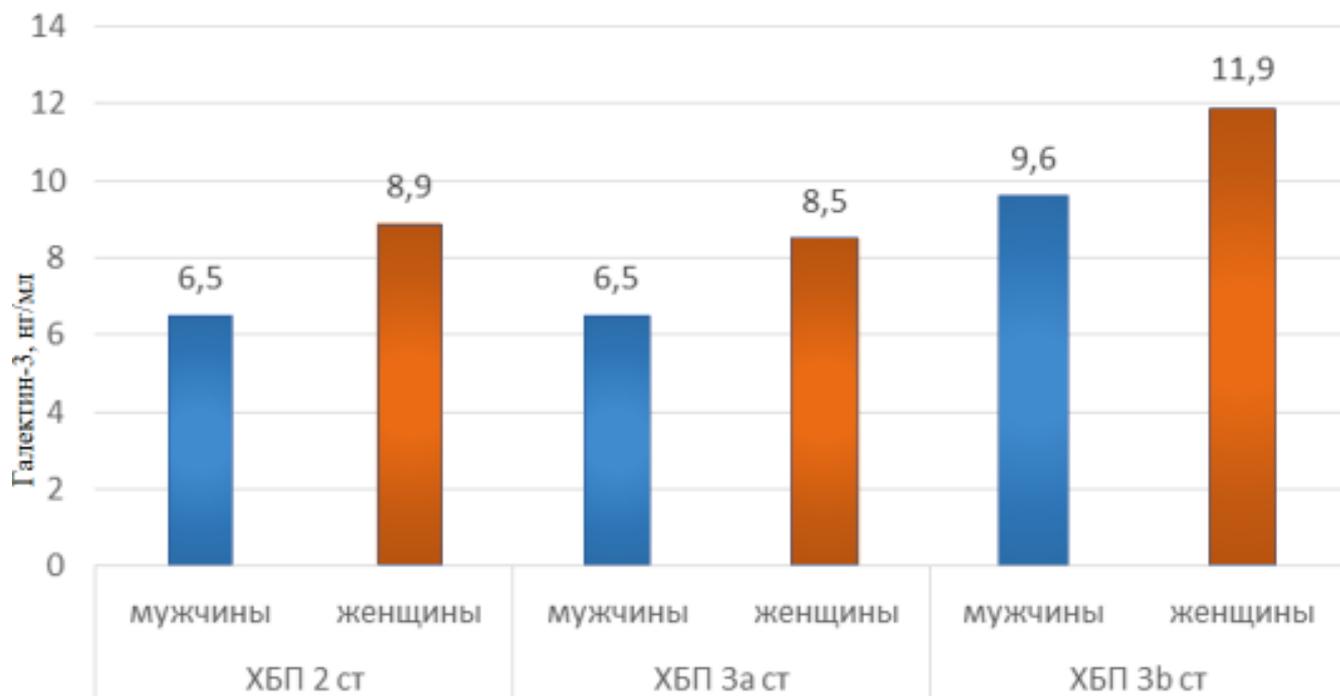


Рисунок 35 – Гендерные различия уровня галектина-3 среди пациентов с разными стадиями ХБП

При проведении многофакторного анализа так же были получены достоверные данные о влиянии пола ( $b=0,0187724166$ ,  $\text{Std.Err.of } b=0,00652515322$ ,  $p=0,00564089743$ ) на уровень исследуемого маркера у больных ХСН.

Механизмы гендерных различия уровня галектина-3 у больных с ХСН и разной степенью почечной дисфункции, обнаруженные в нашей работе, требуют дальнейшего изучения. Очевидно, что патогенез регулирования экспрессии галектина-3 не может напрямую объясняться только особенностями гормонального статуса, так как все женщины, включенные в наше исследование имели средний возраст 75[65-81] лет и находились в позднем постменопаузальном периоде. Однако, выявленные гендерные различия следует учитывать при оценке выраженности межорганных взаимодействий у пациентов одного и того же функционального класса ХСН.

Отсутствие значимых различий по ИМТ, распространенности разных степеней ожирения среди мужчин и женщин опровергает гипотезу о преобладании

у представителей какого-либо из полов жировой ткани как потенциального субстрата экстракардиального и экстрарենального синтеза галектина-3.

По нашему мнению, изучение клинической значимости различных биологически активных молекул-биомаркеров, ставшее актуальным трендом современной медицинской науки, поможет расширить представления о сложном патогенез межорганных взаимодействий у больных с ХСН.

## 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 ХБПс3b ( $p>0,05$ ) 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 типа у пациентов ХСН.
2. У больных ХСН уровень галектина-3 более 10,3 нг/мл может быть рекомендован в диагностике развития кардиоренального синдрома 2 и 4 типа.
3. У больных ХСН при развитии КРС следует учитывать гендерные различия концентрации галектина 3.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

aSMA – a-smooth muscle actin,

BNP – brain-natriuretic peptide

CRD – carbohydrate-recognition domain

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

KIM-1 – Kidney Injury Molecule-1

IDMS – Isotope Dilution Mass Spectrometry

L-FABP – L-Fatty Acid-Binding Protein

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease

MR-proANP Midregional – pro-atrial natriuretic peptide

NAG-N – ацетил- $\beta$ -(D) глюкозаминидаза

ND-N – концевой домен

NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin

NT-proBNP – N-terminal- pro brain natriuretic peptide

A-II – ангиотензин -II

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АДГ – антидиуретический гормон

АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

ББ – бета-блокаторы

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

ГМКС – гладкомышечные клетки сосудов

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ-18 – интерлейкин-18

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

КДО – конечный диастолический объем  
КДР – конечный диастолический размер  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛП – левое предсердие  
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка  
МНП – мозговой натрийуретический гормон  
ОДК – осмотическое давление крови  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращение  
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление  
ОЦК – объем циркулирующей крови  
ПЖ – правый желудочек  
ПНП – предсердный натрийуретический гормон  
ПП – правое предсердие  
РААС – ренин-ангиотензин альдостероновая система  
САС – симпатоадреналовая система  
СД – сахарный диабет  
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии  
СКР – креатинин сыворотки крови  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
ТГ – триглицериды  
ТИМП - тканевой ингибитор металлопротеиназ  
УРД – углевод-распознающий домен  
ФВ – фракция выброса  
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
ФК – функциональный класс

ХС – холестерин

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХСНсФВ – ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ

ХСНпФВ – ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ

ХСНнФВ - ХСН с низкой ФВ ЛЖ

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШОКС – шкала оценки клинического состояния

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО КГ – эхокардиография

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Smith G.L., Lichtman J.H., Bracken M.B. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis // *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 47, no. 10, pp. 1987-1996, 2006.
2. Schindler E.I., Szymanski J.J., Hock K.G., Geltman E.M., Scott M.G. Short- and long-term biologic variability of galectin-3 and other cardiac biomarkers in patients with stable heart failure and healthy adults. *ClinChem*2016;62:360–366.doi: 10.1373/clinchem.2015.246553
3. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention // *Circulation*, vol. 108, no. 17, pp. 2154-2169, 2003
4. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Казадаева А.В., Беляев Ю.Г., Толмачева А.В. Галектин-3 как маркер кардиоренального синдрома у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;18(2):153-159. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-04-04>
5. Butler J., Chirovsky D., Phatak H., McNeill A., Cody R. Renal function, health outcomes, and resource utilization in acute heart failure: a systematic review // *Circ Heart Fail.*, 3 (2010), pp. 726-745 // <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.920298>
6. Aronson D. Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther.*, 10 (2012), pp. 177-189 // <http://dx.doi.org/10.1586/erc.11.193>
7. Daniels L.B., Clopton P., Laughlin G.A., Maisel A.S., Barrett-Connor E. Galectin-3 is independently associated with cardiovascular mortality in community-dwelling older adults without known cardiovascular disease: the rancho bernardo study. *Am Heart J.* (2014) 167:674–82.e1.doi: 10.1016/j.ahj.2013.12.031
8. Ronco C., McCullough P., Anker S.D., Anand I., Aspromonte N., Bagshaw S.M. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute

Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J.*, 31 (2018 Aronson), pp. 703-711 // <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp507>

9. Tang W.H.W., Mullens W. Cardiorenal syndrome in decompensated heart failure // *Heart.*, 96 (2010), pp. 255-260 <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2009.166256>

10. Suthahar N Pusuroglu H., Somuncu U., Bolat I. et al. Galectin-3 is associated with coronary plaque burden and obstructive sleep apnoea syndrome severity // *KardiologiaPolska*, vol. 75, no. 4, pp. 351–359, 2018

11. Корж А. Н. Кардиоренальный синдром у больных хронической болезнью почек и ишемической болезнью сердца. *Почки*. 2015;1:45-51.

12. Драпкина О. М., Деева Т. А. Галектин-3- биомаркер фиброза у пациентов с метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал* 2015, 9 (125): 96–102 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-96-102>

13. Damman K., Masson S., Hillege H.L., Voors A.A., Van Veldhuisen D.J., Rossignol P. Tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure. *JACC Heart Fail*, 2013, pp. 417-424 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2013.05.007>

14. Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *J Cardiol*. 2019 Jan;73(1):22-27. doi: 10.1016/j.jjcc.2018.05.010. Epub 2018 Jun 12. PMID: 29907363

15. Gao Z., Liu Z., Wang R., Zheng Y. et al. Galectin-3 Is a Potential Mediator for Atherosclerosis. *Immunol Res* 2020: 5284728. doi: 10.1155/2020/5284728. eCollection 2020

16. Van Sloten T.T., Pijpers E., Steouwer C.D., Brouwers M.C.: Metformin-associated lactic acidosis in a patient with normal kidney function. *Diabetes Res Clinic Pract* 2012;96x:57-58

17. Курбонов А.К., Гадаев А. Г., Нуриллаева Н.М., Эрназаров М.М., Насретденова Д.О. Роль галектина-3 в формировании различных гемодинамических фенотипов хронической сердечной недостаточности и его взаимодействие с некоторыми нейрогуморальными факторами. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3476. doi:10.15829/1560-4071-2020- 3476

18. Kazory A. Emergence of blood urea nitrogen as a biomarker of neurohormonal activation in heart failure // *Am J Cardiol.*, 106 (2010), pp. 694-700 //

<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.04.024>

19. Ho J.E., Gao W., Levy D., Santhanakrishnan R., Araki T., Rosas I.O., Hatabu H., Latourelle J.C., Nishino M., Dupuis J., Washko G.R., O'Connor G.T., Hunninghake G.M. Galectin-3 Is Associated with Restrictive Lung Disease and Interstitial Lung Abnormalities. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Jul 1;194(1):77-83. doi: 10.1164/rccm.201509-1753OC. PMID: 26771117; PMCID: PMC4960628

20. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины.* 2019; 1: 5–22

21. Di Somma S., Navarin S., Giordano S., Spadini F., Lippi G., Cervellin G. The emerging role of biomarkers and bio-impedance in evaluating hydration status in patients with acute heart failure // *ClinChem Lab Med.*, 50 (2012), pp. 2093-2105 // <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2012-0289>

22. Ammann P., Maggiorini M., Bertel O. et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol* 2003; 41: 2004–2009

23. Hara A., Niwa M., Kanayama T., Noguchi K., Niwa A., Matsuo M. et al. Galectin-3. a potential prognostic and diagnostic marker for heart disease and detection of early stage pathology. *Biomolecules.* (2020) 10:E1277. doi: 10.3390/biom10091277

24. Ozturk D., Celik O., Satilmis S. et al. Association between serum galectin-3 levels and coronary atherosclerosis and plaque burden/structure in patients with type 2 diabetes mellitus // *Coronary Artery Disease*, vol. 26, no. 5, pp. 396–401, 2015

25. Yap S.C., Lee H.T. Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: new concepts and experimental evidence // *Anesthesiology*, 116 (May (5)) (2012), pp. 1139-1148

26. Blair J.E., Pang P.S., Schrier R.W., Metra M., Traver B., Cook T. // Changes in renal unction during hospitalization and soon after discharge in patients admitted for worsening heart failure in the placebo group of the EVEREST trial // *Eur Heart J.*, 32 (2011), pp. 2563-2572 <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr238>

27. Metra M., Davison B., Bettari L., Sum H., Edwards C., Lazzarini V. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function // *Circ Heart Fail.*, 5 (2012), pp. 54-62 <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963413>

28. Ronco C., Cicoira M., McCullough P.A. Cardiorenal syndrome type 1. Pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am CollCardiol.*, 60 (2012), pp. 1031-1042 // <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.077>

29. Clinical recommendations. Cardiovascular risk and CKD strategies for cardio-nephroprotection. *Russian Journal of Cardiology* 2014, 8(112): 7-37

30. Bagshaw S.M., Cruz D.N., Aspromonte N. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference // *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 25, no. 5, pp. 1406-1416, 2010

31. Levey A.S., Greene T., Kusek J., and Beck G. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (abstract). *J Am Soc Nephrol.* 2000. 11: p.155A

32. Chinnaiyan K.M., Alexander D., McCullough P.A. Role of angiotensin II in the evolution of diastolic heart failure // *Journal of Clinical Hypertension*), vol. 7, no. 12, pp. 740-747, 2005

33. Наточин Ю.В. Нефрология и фундаментальная наука. *Нефрология* 2012; 16 (1): 9-21 12 (2)

34. McCullough P.A., Sandberg K.R., Yee J., Hudson M.P. Mortality benefit of angiotensin-converting enzyme inhibitors after cardiac events in patients with end-stage renal disease // *JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, vol. 3, no. 3, pp. 188-191, 2002

35. McCullough P.A., Stacul F., Becker C.R. Contrast-induced nephropathy (CIN) Consensus Working Panel: executive summary // *Reviews in Cardiovascular Medicine*, vol. 7, no. 4, pp. 177-197, 2006

36. McCullough P.A., Li S., Jurkovitz C.T. Chronic kidney disease, prevalence of premature cardiovascular disease, and relationship to short-term mortality // *American*

Heart Journal, vol. 156, no. 2, pp. 277-283, 2008

37. Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J et al. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Eur Heart J.* 2012;33 (18):2290–2296 DOI: 10.1093/eurheartj/ehs077

38. Ahmed A., Rich M.W., Sanders P.W. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study // *American Journal of Cardiology*, vol. 99, no. 3, pp. 393-398, 2007

39. Gopal D.M., Ayalon N., Wang Y.C., Siwik D., Sverdlov A., Donohue C., Perez A., Downing J., Apovian C., Silva V., Panagia M., Kolachalama V., Ho J.E., Liang C.S., Gokce N., Colucci W.S. Galectin-3 Is Associated With Stage B Metabolic Heart Disease and Pulmonary Hypertension in Young Obese Patients. *J Am Heart Assoc.* 2019 Apr 2;8(7):e011100. doi: 10.1161/JAHA.118.011100. PMID: 30929550; PMCID: PMC6509711

40. Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. *Кардиология.* 2021;61(5):4–16

41. Zhou K., Zhou Y., Zhao Y., Tan C., Yuan Z., Li J., Liao X., Gu L., Zhou X. The Relationship between Galectin-3 and Different Patterns of Ventricular Geometry Remodelling in Aortic Valve Stenosis. *Heart Lung Circ.* 2016 Apr; 25(4):371-7. doi: 10.1016/j.hlc.2015.08.021. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26525848.

42. Pang J., Nguyen V.T., Rhodes D.H., Sullivan M.E., Braunschweig C., Fantuzzi G. Relationship of galectin-3 with obesity, IL-6, and CRP in women. *J Endocrinol Invest.* (2016) 39:1435–43. doi: 10.1007/s40618-016-0515-8

43. Bagshaw S.M., Cruz D.N. Fluid overload as a biomarker of heart failure and acute kidney injury // *Contributions to Nephrology*, vol. 164, pp. 54-68, 2010

44. Sharma U.C., Pokharel S., van Brakel T.J. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation.* 2004;110 (19):3121-3128

45. Waikar S.S., Bonventre J.V. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury // *J Am SocNephrol.*, 20 (2009), pp. 672-679 <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008070669>

46. McCullough P.A., Sandberg K.R., Dumler F., Yanez J.E. Determinants of coronary vascular calcification in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review // *Journal of Nephrology*, vol. 17, no. 2, pp. 205-215, 2004
47. Metra M., Cotter G., Gheorghiade M., Dei Cas L., Voors A.A. The role of kidney in heart failure // *Eur Heart J.*, 33 (2012), pp. 2135-2143 <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs205>
48. Glassock R.J., Pecoits-Filho R., Barberato S.H. Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, supplement 1, pp. S79-91, 2009
49. Van Kimmenade R.R., Januzzi J.L. Jr, Ellinor P.T., Sharma U.C., Bakker J.A., Low AF, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am CollCardiol.* (2006) 48:1217–24. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.061
50. Медведева Е.А., Шиляева Н.В. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2017; 141(1): 136-141
51. Кутырина И.М. Нефропротективные свойства блокаторов синтеза ангиотензина II: влияние ренина на протеинурию. *Сердечная недостаточность.* 2000; 1(3): 92-93
52. Yerkey M.W., Kernis S.J., Franklin B.A., Sandberg K.R., McCullough P.A. Renal dysfunction and acceleration of coronary disease // *Heart*, 2004; vol. 90, no. 8, pp. 961–966,
53. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA). <https://www.fda.gov>
54. Boutin L., Dépret F., Gayat E., Legrand M., Chadjichristos C.E. Galectin-3 in Kidney Diseases: From an Old Protein to a New Therapeutic Target. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 3124. <https://doi.org/10.3390/ijms23063124>
55. Salvagno G.L., Pavan C. Prognostic biomarkers in acute coronary syndrome //

Annals of Translational Medicine, vol. 4, no. 13, p. 258, 2016

56. Andrew S. Levey, Lesley A. Stevens, Christopher H. Schmid et al, "A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate", *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):604-12

57. Чиж, К. А. Хроническая болезнь почек: только ли нефрологическая проблема? / К. А. Чиж // Актуальные вопросы внутренних болезней : материалы междунар. науч.- практ. конф. (Минск, 1 нояб. 2013 г.) / Белорус. гос. мед. ун-т, Белорус. о-во терапевтов; под ред. Н. Ф. Сороки, В. Е. Ягура. - Минск : БГМУ, 2013. - С. 166-175.

58. KDIGO-2013, Национальные рекомендации: хроническая болезнь почек, 2012.

59. Liu F., Patterson R.J., Wang J.L. Intracellular function of galectins. *BBA General Subjects* 2002; 1572 (2-3): 263-73. 4. Domic J, Dabelic S, Flogel M. Galectin-3: an open-ended story. *BiochimBiophysActa* 2006; 1760: 616-635

60. Kim A.J., Ro H., Kim H., Chang J.H., Lee H.H., Chung W., Jung J.Y. Soluble ST2 and Galectin-3 as Predictors of Chronic Kidney Disease Progression and Outcomes. *Am J Nephrol.* 2021;52(2):119-130. doi: 10.1159/000513663. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33725696

61. Панарина С. А., Юдина Ю. С., Ионов М. В., Авдоница Н. Г., Емельянов И. В., Васильева Е. Ю., Китаева Е. А., Зверев Д. А., Звартау Н. Э., Конради А. О. Влияние избыточного снижения уровня артериального давления у пациентов после проведения ренальной денервации: безопасность в отношении функции почек. *Артериальная гипертензия*, 26 (1), 94-106

62. *Kidney Int* 2008; 73 (9): 1008-1016, Edelstein CL. Biomarkers in Kidney Disease. Elsevier Inc, 2011

63. Резник Е.В. Состояние почечной гемодинамики и функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. 2007; с 161

64. Metra M., Nodari S., Parrinello G., Bordonali T., Bugatti S., Danesi R. et al Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: clinical

implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail.*, 10 (2008), pp. 188-195 // <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.01.011>

65. Арутюнов, Г.П. Патофизиологические процессы в почках у больных ХСН. *Журнал сердечная недостаточность.* 2008; 9(5): 234-249

66. Карпов Ю.А., Гендлин Г.Е., Эффективность блокаторов рецепторов ангиотензина на разных этапах сердечнососудистого континуума — фокус на валсартан. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2012; 2: 27-31

67. Шилов Е.М., Кутырина И.М., Новикова М.С. Терапевтические стратегии лечения кардиоренального синдрома. *Лечащий врач.* 2012; 1: 8-13

68. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Хрипун А.И. Функциональное состояние почек, экскреция альбумина с мочой и почечная гемодинамика у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Нефрология и диализ.*, 2010; 12(4): 275-286

69. Смирнов А.В., Добронравов В.А, Шилов Е.М., Ватазин А.В., Каюков И.Г., Есян А.М. (2016). Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. *Нефрология.* 21. 79-104

70. Boer R.A., van Veldhuisen D.J., Gansevoort R.T. et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population // *Journal of Internal Medicine*, vol. 272, no. 1, pp. 55–64, 2012

71. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Левша: Санкт-Петербург. 2012; 51 с

72. Haase M., Bellomo R., Devarajan P., Schlattmann P., Haase-Fielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // *Am J Kidney Dis.*, 54 (2009), pp. 1012-1024 <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.07.020>

73. Elhakeem, Heba et al. “Role of TLR-2, IL-6 and IL-18 in the Pathogenesis of Egyptian Predialysis CKD Patients”. *Clinical Medicine and Diagnostics* 4 (2014): 118-

127

74. Sharma U.C., Pokharel S., van Brakel T.J. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004;110 (19):3121-3128

75. Suthahar, N. (2020). Novel aspects of heart failure biomarkers: Focus on inflammation, obesity and sex differences. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.135383104>

76. Zakeri R, Burnett JC Jr, Sangaralingham SJ. Urinary C-type natriuretic peptide: an emerging biomarker for heart failure and renal remodeling. *Clin Chim Acta*. 2015;443:108-113

77. Титов В.Н., Дмитриев В.А. Ожирение – патология адипоцитов: число клеток, объем артериального русла, локальные пулы циркуляции *in vivo*, натрийуретические пептиды и артериальная гипертония. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015. № 60 (3), С. 4-13

78. Shin SJ, Wen JD, Lee YJ, Chen IH, Tsai JH. Increased Ctype natriuretic peptide mRNA expression in the kidney of diabetic rats. *J Endocrinol*. 1998;158:35-42

79. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 112(8): 7-37

80. Nohria A., Hasselblad V., Stebbins A., De Pauly D.F., Fonarow G.C., Shah M. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial // *J Am CollCardiol.*, 51 (2008), pp. 1268-1274

81. Pruetz AE, Lee AK, Patterson JH, Schwartz TA, Glotzer JM et al. Evolution of biomarker guided therapy for heart failure: current concepts and trial evidence. *Curr Cardiol Rev*. 2015;11:80-89

82. Шабалин В.В., Гринштейн Ю.И., Гипертензивный нефросклероз (гипертензивная нефропатия). Ростов-на-Дону, Красноярск: Феникс, Издательские проекты. 2006; 41-66

83. Ronco C., Cruz D., Bellomo R. Continuous renal replacement in critical illness // *Contributions to Nephrology*, vol. 156, pp. 309-319, 2007

84. Терещенко С.Н., Демидова И.В., Почечная функция при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста. Сердце. 2002; 1(5): 251-256
85. Meyer S., van der Meer P., van Deursen V.M., Jaarsma T., van Veldhuisen D.J., van der Wal M.H.L., Hillege H.L., Voors A.A. Neurohormonal and clinical sex differences in heart failure. *Eur Heart J.* 2013;34:2538–2547.doi: 10.1093/eurjhf/hfr151
86. Mori K., Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage // *Kidney International*, vol. 71, no. 10, pp. 967-970, 2007
87. Melnik A.A. Cardiorenal syndrome: diagnosis and treatment. *Pochki.* 2017;6:2-14. doi: 10.22141/2307-1257.6.1.2017.93777
88. Vianello A, Caponi L, Galetta F, Franzoni F, Taddei M et al.  $\beta$ 2-Microglobulin and TIMP1 Are Linked Together in Cardiorenal Remodeling and Failure. *Cardiorenal Med.* 2015;5:1-11
89. Forman D.E., Butler J., Wang Y., Abraham W.T., O'Connor C.M., Gottlieb S.S. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure // *J Am CollCardiol.*, 43 (2004), pp. 61-67
90. Zamora E., Lupon J, de Antonio M. Renal function largely influences Galectin-3 prognostic value in heart failure *Int J Cardiol* 2014; 177(1):171-177. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.011
91. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease/ – *Kidney Int/* 2013, Vol 3 Issue 1
92. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. ESC guidelines for the diagnosis treatment of acute, chronic heart failure 2008. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *EurJHeartFail* 2008; 10: 933-989
93. Muramatsu Y., Tsujie M., Kohda Y. et al. Early detection of cysteine rich protein 61 (CYR61, CCN1) in urine following renal ischemicreperfusion injury // *Kidney*

Int. – 2002 Nov. – Vol. 62 (5). – P. 1601-10

94. Jackson A.S, Stanforth P.R., Gagnon J., Rankinen T., Leon A.S., Rao D.C. et al. The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: the heritage family study. *Int J ObesRelatMetabDisord.* (2002) 26:789–96. doi: 10.1038/sj.ijo.0802006

95. Haase M., Bellomo R., Haase-Fielitz A. Novel biomarkers, oxidative stress, and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury // *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 55, no. 19, pp. 2024-2033, 2010

96. Kokkoris S., Pipili C, Grapsa E. Novel Biomarkers of Acute Kidney Injury in the General Adult ICU: A Review. *Renal Failure* 2013; 35(4):579-591

97. Mayer P., Mayer B., Mayer G. Systems biology: building a useful model from multiple markers and profiles. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(11): 3995-4002.

98. Damman K., Valente M.A., Voors A.A., O'Connor C.M., Van Veldhuisen D.J., Hillege H.L. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.*, 35 (2014), pp. 455-469 // <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh386>

99. Felker G.M., Lee K.L., Bull D.A., Redfield M.M., Stevenson L.W., Goldsmith S.R. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure // *N. Engl J. Med.*, 364 (2011), pp. 797-805 <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1005419>

100. Zanotti-Cavazzonia S.L., Hollenberg S.M. Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock // *Current Opinion in Critical Care*, vol. 15, no. 5, pp. 392-397, 2009

101. Tsigou E, Psallida V, Demponeras C. Role of New Biomarkers: Functional and Structural Damage. *Crit Care Res Pract.* 2013; 2013:361078

102. Guérin A.R., Pannier B., Métivier F., Marchais S.J., London G.M. Assessment and significance of arterial stiffness in patients with chronic kidney disease // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, vol. 17, no. 6, pp. 635-641, 2008

103. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр).

Журнал Сердечная недостаточность. 2013; 14(7): 379-472

104. Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Смирнов А.В. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Текст научной статьи по специальности «Клиническая медицина»

105. Смирнов А.В. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4. Нефрология, 2011

106. Драпкина О. М., Деева Т. А. Галектин-3- биомаркер фиброза у пациентов с метаболическим синдромом. Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 96–102 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-96-102>

107. Lok DJ, Van Der Meer P, Bruggink-Andre de la Porte PW. et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study Clin Res Cardiol 2010; 99(5): 323–328. doi: 10.1007/s00392-010-0125-y

108. Lopes J.A., Jorge S., Resina C. Acute renal failure in patients with sepsis // Critical Care, vol. 11, no. 2, article 411, 2007

109. Гямджян Карине Арменовна. Роль галектина-3 в диагностике и контроле за лечением пациентов с хронической сердечной недостаточностью, сопоставление с NT-proBNP. Диссертация кандидата медицинских наук: 14.03.06. - Москва (2017). С. 20-21

110. Yang R.Y. Galectins: Structure, function, and therapeutic potential // Expert Rev Mol Med. – 2008. – Vol.10. – P. 17

111. Amin H.Z., Amin L.Z., Wijaya I.P., Galectin-3: a novel biomarker for the prognosis of heart failure. Clujul Med. 2017;90(2):129-132. doi: 10.15386/cjmed-751. Epub 2017 Apr 25. doi: 10.15386/cjmed-751

112. Ho J.E., Liu C., Lyass A., Courchesne P., Pencina M.J., Vasan R.S., et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. J Am CollCardiol. (2012) 60:1249–56. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.053

113. Zhen S., Cai R., Yang X., Ma Y., Wen D. Association of Serum Galectin-3-Binding Protein and Metabolic Syndrome in a Chinese Adult Population. Front

Endocrinol (Lausanne). 2021 Nov 10;12:726154. doi: 10.3389/fendo.2021.726154. PMID: 34858323; PMCID: PMC8631730

114. Hsu B.G., Wang C.H., Lai Y.H., Tsai J.P. Serum Galectin-3 Level Is Positively Associated with Endothelial Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease Stage 3 to 5. *Toxins (Basel)*. 2021 Jul 29;13(8):532. doi: 10.3390/toxins13080532. PMID: 34437403; PMCID: PMC8402460

115. Zamora E., Lupón J., de Antonio M., Galán A., Domingo M., Urrutia A., Troya M., Bayes-Genis A. Renal function largely influences Galectin-3 prognostic value in heart failure. *Int J. Cardiol.* 2014 Nov 15;177(1):171-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.011. Epub 2014 Oct 11. PMID: 25499371

116. Каретникова В.Н., Осокина А.В., Евсеева М.В. Связь галектина сыворотки крови и дисфункции почек при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST *Кардиология* 2016; 4: 25-31. doi: 10.18565/cardio.2016.4.25-31

117. Chinnaiyan K.M., Alexander D., Maddens M., McCullough P.A. Curriculum in cardiology: integrated diagnosis and management of diastolic heart failure // *American Heart Journal*, vol. 153, no. 2, pp. 189-200, 2007

118. Гямджян К. А., Драпкина О. М., Максимов М. Л. Галектин-3: клиническая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2014;82 (1):51–55

119. Schroen B, Heymans S, Sharma U et al. Thrombospondin-2 is essential for myocardial matrix integrity: increased expression identifies failure-prone cardiac hypertrophy. *Circ Res*. 2004;95 (5):515–52268

120. Zhen S., Cai R., Yang X., Ma Y., Wen D. Association of Serum Galectin-3-Binding Protein and Metabolic Syndrome in a Chinese Adult Population. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 10;12:726154. doi: 10.3389/fendo.2021.726154. PMID: 34858323; PMCID: PMC8631730

121. Zamora E., Lupón J., de Antonio M., Galán A., Domingo M., Urrutia A., Troya M., Bayes-Genis A. Renal function largely influences Galectin-3 prognostic value in heart failure. *Int J. Cardiol.* 2014 Nov 15;177(1):171-7. doi:

10.1016/j.ijcard.2014.09.011. Epub 2014 Oct 11. PMID: 25499371

122. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) Журнал Сердечная Недостаточность. 2013.Т. 14, №7 (81)

123. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083

124. Thomas, Graham Neil et al. "The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) prevalence of the metabolic syndrome in a Chinese population." *Diabetes research and clinical practice* 67 3 (2005): 251-7

125. 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. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4957>

126. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention // *Circulation*, vol. 108, no. 17, pp. 2154-2169, 2003

127. Cleland J.G., Carubelli V., Castiello T., Yassin A., Pellicori P., Antony R. Renal dysfunction in acute and chronic heart failure: prevalence, incidence and prognosis. *Heart Fail Rev.*, 17 (2012), pp. 133-149 // <http://dx.doi.org/10.1007/s10741-012-9306-2>

128. Casanegra A.I., Stoner J.A., Tafur A.J., Pereira H.A., Rathbun S.W. and Gardner A.W. Differences in galectin-3, a biomarker of fibrosis, between participants with peripheral artery disease and participants with normal ankle-brachial index // *Vascular Medicine*, vol. 21, no. 5, pp. 437-444, 2016

129. Терещенко С.Н. Современные аспекты кардиоренального синдрома. Журнал Сердечная недостаточность. 2008; 9(5): 226- 230

130. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Гущина В.М. Хроническая болезнь почек у больных с хронической сердечной недостаточностью (Обзор литературы). Нефрология и диализ. 2010; 12(1): 13-24

131. Zaidi H, Byrkjeland R, Njerve IU et al. Effects of exercise training on markers of adipose tissue remodeling in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus: sub study of the randomized controlled EXCADI trial. *Diabetol Metab Syndr.* 2019 Dec 19;11:109. doi: 10.1186/s13098-019-0508-9

132. McCullough P.A. Contrast-induced acute Kidney injury // *Journal of the American College of Cardiology*, 2008, vol. 51, no. 15, pp. 1419-1428

133. Testani J.M., Chen J., McCauley B.D., Kimmel S.E., Shannon R.P. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival // *Circulation.*, 122 (2010), pp. 265-272 // <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933275>

134. Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Смирнов А.В., Зверьков Р.В. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение II // *Нефрология*. 2014. №6

135. Awad A.S., Rouse M., Huang L., et al. Compartmentalization of neutrophils in the kidney and lung following acute ischemic kidney injury. *Kidney Int* 2009; 75 (7): 689-698

136. Akcay A., Nguyen Q., Edelstein C.L. Mediators of inflammation in acute kidney injury. *MediatInflamm.* 2009: 137072

137. Abuelo J.G. Normotensive ischemic acute renal failure / *Engl N., Med J.* 2007; 357 (8): 797-805 19. Geus H, Betjes M, Bakker J. Biomarker

138. Aghel A., Shresta K., Mullens W., Borowski A., Tang W.H. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure // *J Card Fail.*, 16 (2010), pp. 49-54 // <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.07.003>

139. Lopez-Andrès N., Rossignol P., Iraqi W., Fay R., Nuée J., Ghio S. et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights

from the CARE-HF (cardiac resynchronization in heart failure) trial. *Eur J Heart Fail.* (2012) 14:74–81. doi: 10.1093/eurjhf/hfr151

140. Elahi M.M., Battula N.R., Hakim N.S., Matata B.M. Acute renal failure in patients with ischemic heart disease: causes and novel approaches in breaking the cycle of self-perpetuating insults abrogated by surgery // *International Surgery*, vol. 90, no. 4, pp. 202-208, 2006

141. Dumic J., Dabelic S., Flögel M. Galectin-3: An open-ended story. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, 2006;1760(4), pp. 616-635

142. Hoyer K.K., Pang M., Gui D. An antiapoptotic role for galectin-3 in diffuse large B-cell lymphomas. *Am J Pathol.* 2004, 164: 893-902

143. Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *J Cardiol.* 2019 Jan;73(1):22-27. doi: 10.1016/j.jjcc.2018.05.010. Epub 2018 Jun 12. PMID: 29907363

144. Madrigal-Matute, Julio et al. “Galectin-3, a Biomarker Linking Oxidative Stress and Inflammation With the Clinical Outcomes of Patients With Atherothrombosis”. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 3 (2014): n. pag

145. Gao Z, Liu Z, Wang R, Zheng Y, Li H, Yang L. Galectin-3 Is a Potential Mediator for Atherosclerosis. *J Immunol Res.* 2020 Feb 14;2020:5284728. doi: 10.1155/2020/5284728. PMID: 32149158; PMCID: PMC7042544

146. Vincent J.-L., Sakr Y., Sprung C.L. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study // *Critical Care Medicine*, vol. 34, no. 2, pp. 344-353, 2006

147. Madrigal-Matute, Julio et al. “Galectin-3, a Biomarker Linking Oxidative Stress and Inflammation With the Clinical Outcomes of Patients With Atherothrombosis”. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 3 (2014): n. pag

148. Coca S.G., Yalavarthy R., Concato J. et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review

149. Титов В.Н., Дмитриев В.А. Ожирение – патология адипоцитов: число клеток, объем артериального русла, локальные пулы циркуляции *in vivo*, натрийуретические пептиды и артериальная гипертония. *Клиническая*

лабораторная диагностика. 2015. № 60 (3), С. 4-13

150. Dencker M, Arvidsson D, Karlsson MK, Wollmer P, Andersen LB, Thorsson O. Galectin-3 levels relate in children to total body fat, abdominal fat, body fat distribution, and cardiac size. *Eur J Pediatr*. 2018 Mar;177(3):461-467. doi: 10.1007/s00431-017-3079-5. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29327139; PMCID: PMC5816767

151. Dar O., Cowie M.R.: Acute heart failure in the intensive care unit: epidemiology // *Crit Care Med* 2008; 36:S3-S8

152. 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. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-95-10114

153. Шутов А.М., Машина Т.В., Мардер Н.Я., Хроническая сердечная недостаточность у больных с хронической болезнью почек. *Нефрология и диализ*. 2005; 7(2): 140-144

154. Geus H., Betjes M., Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J* 2012; 5 (2): 102-108

155. Kramer, F. Galectin-3: clinical utility and prognostic value in patients with heart failure. *Research Reports in Clinical Cardiology*, 2013;4:13-22

156. Kundhal K., Lok C.E. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease // *Nephron Clinical Practice*, vol. 101, no. 2, pp. 47-52, 2005

157. Martensson J., Martling C.R., Bel M.I. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *British Journal of Anaesthesia* 2012; 109 (6): 843-850

158. Newsome B.B., Warnock D.G., McClellan W.M. Long-term risk of mortality and end-stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction // *Archives of Internal Medicine*, vol. 168, no. 6, pp. 609-616, 2008

159. Prawle J.R., Liu Y.I., Licari E. Oliguria as predictive biomarker of acute

kidney injury in critically ill patients. *Crit Care* 2011;15: R172

160. Tonelli M., Wiebe N., Culleton B. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review // *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 17, no. 7, pp. 2034-2047, 2006

161. Наточин Ю.В. Нефрология и фундаментальная наука. *Нефрология* 2012; 16 (1): 9-21 12 (2)

162. Ranucci M., Ballotta A., Kunkl A. Influence of the timing of cardiac catheterization and the amount of contrast media on acute renal failure after cardiac surgery // *American Journal of Cardiology*, vol. 101, no. 8, pp. 1112-1118, 2008

163. Ho, Kalon & Pinsky, Joan & Kannel, William & Levy, Daniel. (1993). The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 22. 6A-13A. 10.1016/0735-1097(93)90455-A.

164. Haring B, Selvin E, Liang M, Coresh J, Grams ME, Petruski-Ivleva N, Steffen LM, Rebholz CM. Dietary Protein Sources and Risk for Incident Chronic Kidney Disease: Results From the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Ren Nutr*. 2017 Jul;27(4):233-242. doi: 10.1053/j.jrn.2016.11.004. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28065493; PMCID: PMC5476496

165. Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, de Antonio M, Perera-Lluna A, López-Ayerbe J, Domingo M, Núñez J, Zamora E, Moliner P, Díaz-Ruata P, Santesmases J, Bayés-Genís A. Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Aug 7;72(6):591-601. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.042. PMID: 30071987

166. O'Seaghda C.M., Hwang S.J., Ho J.E., Vasan R.S., Levy D., Fox C.S. Elevated galectin-3 precedes the development of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Sep;24(9):1470-7. doi: 10.1681/ASN.2012090909. Epub 2013 Jun 13. PMID: 23766533; PMCID: PMC3752944

167. Rebholz CM, Selvin E, Liang M, Ballantyne CM. Plasma galectin-3 levels are associated with the risk of incident chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;93(1):252-9. DOI:10.1016/j.kint.2017.06.028

168. Zhang T, Cao S, Yang H, Li J. Prognostic impact of galectin-3 in chronic

kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(6):1005-1011. doi:10.1007/s11255-019-02123-3

169. Carrasco Sanchez, F.J., Aramburu Bodas, O. and Salamanca Bautista, P. (2013) Predictive Value of Serum Galectin-3 Levels in Patients with Acute Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *International Journal of Cardiology*, 169, 177-182. doi:10.1016/j.ijcard.2013.08.081