

Ишемическая болезнь сердца

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.127-005.8:577]-036

Н.В. Федорова¹, В.В. Кашталап^{1,2}, Е.С. Каган³, О.Н. Хрячкова¹, О.Л. Барбараш^{1,2}

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГАЛЕКТИНА-3 ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ ИНФАРКТА МИОКАРДА

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация;

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Ворошилова, 22а, 650029, г. Кемерово, Российская Федерация;

³ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», ул. Красная, 6, 650000, г. Кемерово, Российская Федерация

Федорова Наталья Васильевна, науч. сотр.,
orcid.org/0000-0002-3841-8539;

Кашталап Василий Васильевич, доктор мед. наук, заведующий лабораторией лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза НИИКПССЗ, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии КемГМУ,
orcid.org/0000-0003-3729-616X;

Каган Елена Сергеевна, канд. технич. наук, доцент, заведующий кафедрой,
orcid.org/0000-0002-8470-961X;

Хрячкова Оксана Николаевна, мл. науч. сотр.,
orcid.org/0000-0002-6620-5960

Барбараш Ольга Леонидовна, чл.-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, директор,
orcid.org/0000-0002-4642-3610

Введение. Инфаркт миокарда (ИМ) – одна из распространенных причин инвалидизации и смертности в развитых странах мира. Прогнозирование развития неблагоприятных исходов как в раннем, так и в отдаленном периодах ИМ с использованием биомаркеров является актуальной задачей современной медицины.

Цель. Оценка прогностической роли галектина-3 у пациентов с ИМ с подъемом сегмента *ST* (ИМп*ST*).
Материал и методы. В исследование включено 259 пациентов в первые 24 ч после ИМп*ST*. Средний возраст пациентов составил $58,6 \pm 0,6$ года, в анализируемой выборке преобладали мужчины – 74,9%. Всем пациентам выполнены стандартные при ИМ исследования, большинству (98,5%) выполнена коронароангиография с последующим проведением чрескожного коронарного вмешательства на симптомзависимой артерии. В 1-е и на 10–14-е сутки заболевания проводилось определение галектина-3 иммуноферментным методом. Долгосрочный период наблюдения составил $12,4 \pm 1,1$ мес. Конечными точками исследования послужили: смерть от всех причин, повторный ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака, повторные госпитализации по поводу прогрессирующей стенокардии или декомпенсации сердечной недостаточности. Проводилась также оценка приверженности к принимаемой терапии.

Результаты. Через 1 год после выписки из стационара у 72 (34,4%) пациентов прогноз был расценен как неблагоприятный. Наиболее частыми неблагоприятными событиями оказались повторные госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и развитие повторного ИМ. Галектин-3, оцененный на 10–14-е сутки ИМ, высокий балл по шкале SYNTAX и низкая приверженность пациента к лечению обладали высокой прогностической способностью для оценки риска развития неблагоприятного исхода в течение года после ИМ. Совокупность данных факторов позволила рассчитать вероятность риска развития неблагоприятного исхода в течение года после ИМ. Чувствительность полученной модели составила 71,4%, специфичность – 63,2%, площадь под ROC-кривой составила 0,741 ($p=0,0001$).

Вывод. Галектин-3, оцененный на 10–14-е сутки ИМ, способен оптимизировать подходы к рискметрии развития неблагоприятного исхода заболевания через год после ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; прогноз; галектин-3.

Для цитирования: Федорова Н.В., Кашталап В.В., Каган Е.С., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. Возможности использования галектина-3 для прогнозирования исходов инфаркта миокарда. *Креативная кардиология*. 2018; 12 (1): 11–21. DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-1-11-21

Для корреспонденции: Федорова Наталья Васильевна, e-mail: BNatalia88@mail.ru

N.V. Fedorova¹, V.V. Kashtalap^{1,2}, E.S. Kagan³, O.N. Hryachkova¹, O.L. Barbarash^{1,2}

THE POSSIBILITY OF USING GALECTIN-3 FOR PREDICTING THE OUTCOMES OF MYOCARDIAL INFARCTION

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Sosnovyy bul'var, 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation;

² Kemerovo State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, 22A, ulitsa Voroshilova, Kemerovo, 650029, Russian Federation;

³ Kemerovo State University, ulitsa Krasnaya, 6, Kemerovo, 650000, Russian Federation

Fedorova Natal'ya Vasil'evna, Researcher,
orcid.org/0000-0002-3841-8539;

Kashtalap Vasilii Vasil'evich, Dr Med. Sc., Head of Laboratory, Associate Professor,
orcid.org/0000-0003-3729-616X;

Kagan Elena Sergeevna, Cand. Tech. Sc., Associate Professor, Chief of Chair,
orcid.org/0000-0002-8470-961X;

Hryachkova Oksana Nikolaevna, Junior Researcher,
orcid.org/0000-0002-6620-5960;

Barbarash Ol'ga Leonidovna, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Dr Med. Sc., Professor, Director,
orcid.org/0000-0002-4642-3610

Introduction. Myocardial infarction (MI) is one of the most common cause of disability and mortality in developed countries. Prediction of adverse outcomes in both early and long periods of MI using biomarkers is an urgent task of modern medicine.

Objective. To evaluate the predictive role of galectin-3 in patients with *ST*-segment elevation MI.

Material and methods. The study included 259 patients during first 24 hours of *ST*-segment elevation MI. All patients underwent standard laboratory and instrumental examination. Coronary angiography with percutaneous coronary intervention was performed on most patients (98,5%). Galectin-3 was determined by enzyme-linked immunosorbent assay on the first and 10–14th day of the disease. Long-term follow-up period was $12,4 \pm 1,1$ months. The “end points” were as follows: death from any cause, recurrent MI, insult or transient ischemic attack, hospitalization for angina or heart failure. The compliance to medical treatment was analyzed.

Results. Adverse outcomes at long-term follow-up were registered in 72 (34%) patients. Recurrent MI and hospitalization for unstable angina were the most frequent adverse events. Galectin-3 estimated on the 10–14th days of MI, a high SYNTAX score and low compliance had a high prognostic significance to assess the risk of adverse events during one year after MI. The combination of these factors allows to calculate the probability of adverse events. The sensitivity of this prognostic model was 71.4%, while the specificity of the model – 63.2%, the area under the ROC curve was 0.741 ($p=0.0001$).

Conclusion. Galectin-3, estimated on the 10–14th day of the MI, can improve approaches to the risk evaluation in the of adverse events during one year after MI.

Keywords: myocardial infarction; prognosis; galectin-3.

For citation: Fedorova N.V., Kashtalap V.V., Kagan E.S., Hryachkova O.N., Barbarash O.L. The possibility of using galectin-3 for predicting the outcomes of myocardial infarction. *Creative Cardiology (Kreativnaya Kardiologiya)*. 2018; 12 (1): 11–21 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-1-11-21.

For correspondence: Fedorova Natal'ya Vasil'evna, e-mail: BNatalia88@mail.ru

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received July 17, 2017

Accepted July 24, 2017

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в структуре смертности в индустриально развитых странах занимают лидирующие позиции [1].

Инфаркт миокарда (ИМ) – одна из важнейших медико-социальных проблем, поскольку сопровождается высоким уровнем заболеваемости, инвалидизации и смертности населения [2, 3]. Широкое применение реперфузионной терапии, эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях значительно снижает риск развития осложнений в различные периоды ИМ, однако прогноз у пациентов с ИМ с подъемом сегмента *ST* (ИМп*ST*) остается неблагоприятным в 8% случаев [3, 4]. Это указывает на необходимость изучения патофизиологических закономерностей течения ИМ, разработку новых подходов к оценке риска развития осложнений в постинфарктном периоде и расширения терапевтического воздействия на основные звенья патогенеза ИМ [5].

Существует большое разнообразие прогностических шкал при острых коронарных синдромах (ОКС) (TIMI, PAMI, CADILLAC, GRACE, KemSCORE), и они основываются на использовании различных факторов в качестве предикторов неблагоприятного прогноза при ИМ, включая биомаркеры [6–8]. Однако использование таких шкал не всегда сопровождается оптимальным прогнозированием риска неблагоприятного исхода заболевания для пациентов с ОКС, что актуализирует поиск новых показателей для оценки риска развития осложнений [9].

Интерес исследователей сосредоточен на постинфарктном ремоделировании миокарда [10], его оценке с помощью биохимических маркеров [11] и прогностической значимости после ИМ [12, 13]. Одним из активно изучаемых биомаркеров, способных отражать данный патологический процесс в миокарде, является галектин-3 [14–16]. В работе коллектива авторов на-

шего учреждения продемонстрирована взаимосвязь галектина-3 с показателями систолической и диастолической дисфункции, что подтверждает роль данного биомаркера в постинфарктном ремоделировании миокарда [17]. Прогностическая роль галектина-3 при ИМ не ясна, поскольку работы в данном направлении малочисленны, а результаты противоречивы [12, 13].

Таким образом, целью настоящей работы стала оценка прогностической роли галектина-3 у пациентов с ИМп*ST*.

Материал и методы

В проспективное клиническое исследование, проводимое на базе Кемеровского областного клинического кардиологического диспансера им. академика Л.С. Барбараша в 2008–2009 гг. включено 259 пациентов с ИМп*ST*. Критерии включения: 1) наличие ИМп*ST*, согласно критериям Российского кардиологического общества [18]; 2) начало симптомов не более чем за 24 ч до госпитализации; 3) подписанное информированное согласие. Критерии исключения: 1) клинически значимая сопутствующая патология (метастазирующие онкологические заболевания, тяжелые хронические заболевания внутренних органов в стадии обострения, печеночная недостаточность, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), аутоиммунные заболевания, терминальная почечная недостаточность, психические заболевания); 2) ИМ, осложнившийся чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование (КШ); 3) смерть больного в 1-е сутки госпитализации.

Дизайн и протокол исследования одобрены локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ.

Большинству пациентов – 255 (98,5%) – при поступлении в стационар выполнена коронароангиография (КАГ) с последующим проведением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) на симптомзависи-

мой артерии у 211 (81,5%) пациентов. В 4 случаях ЧКВ не проводилось по причине отказов пациентов. Оценка тяжести коронарного атеросклероза проводилась по шкале SYNTAX, средний балл по данной шкале в изучаемой выборке составил $16,7 \pm 9,8$.

В 1-е и на 10-14-е сутки заболевания проводилось определение галектина-3 в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) наборов eBioscience (BenderMedSystems, США). Допустимые значения данного биомаркера составляют 0–2,28 нг/мл.

В анализируемой выборке преобладали мужчины (74,9%). Средний возраст

включенных в исследование пациентов составил $58,6 \pm 0,6$ года. Клиническая характеристика пациентов с ИМпST представлена в таблице 1.

В течение госпитального периода все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию, согласно рекомендациям Российского кардиологического общества [18].

Через год ($12,4 \pm 1,1$ мес) наблюдения за пациентами после ИМ проводилась оценка конечных точек, которые включали в себя наличие одного или нескольких следующих неблагоприятных событий: смерть от любых причин, повторный ИМ, развитие острого нарушения мозгового кровооб-

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика больных

Признак	Число больных
Мужской пол, <i>n</i> (%)	194 (74,9)
Курение, <i>n</i> (%)	148 (57,1)
Индекс массы тела более 25 кг/м ² , <i>n</i> (%)	193 (74,5)
Гиперхолестеринемия, <i>n</i> (%)	47 (18,1)
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	214 (82,6)
ОНМК в анамнезе, <i>n</i> (%)	21 (8,1)
Сахарный диабет 2-го типа, <i>n</i> (%)	37 (14,3)
Инфаркт миокарда в анамнезе, <i>n</i> (%)	42 (16,2)
Стенокардия в анамнезе, <i>n</i> (%)	108 (41,7)
Хроническая сердечная недостаточность, <i>n</i> (%)	46 (17,8)
Хроническая болезнь почек, <i>n</i> (%)	4 (1,5)
ЧКВ в анамнезе, <i>n</i> (%)	13 (5,0)
Коронарное шунтирование в анамнезе, <i>n</i> (%)	5 (1,9)
Фибрилляция предсердий, <i>n</i> (%)	5 (1,9)
ОСН I по Killip, <i>n</i> (%)	199 (76,8)
ОСН II по Killip, <i>n</i> (%)	50 (19,3)
ОСН III по Killip, <i>n</i> (%)	6 (2,3)
ОСН IV по Killip, <i>n</i> (%)	4 (1,6)
Фракция выброса ЛЖ, %, Me [25%;75%]	50 [46; 56]
Реваскуляризация (ЧКВ) симптомзависимой артерии	211 (81,5)
Многососудистое поражение коронарных артерий	72 (27,8)
Баллы по шкале SYNTAX, M ± SD	16,7 ± 9,8

Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОСН – острая сердечная недостаточность; ЛЖ – левый желудочек.

ращения (ОНМК) или транзиторная ишемическая атака (ТИА), повторные госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН). Также проводилась оценка принимаемой терапии в течение года после выписки из стационара. Принимаемая терапия соответствовала рекомендациям, и более 85% пациентов получали ее в полном объеме.

Статистическая обработка данных исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 (США) и SPSS17.0.0. Проверка гипотезы о нормальности распределения показателей проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для количественных показателей описательные статистики представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Сравнение двух независимых выборок по количественному признаку осуществлялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для анализа различия частот в двух выборках применялся критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Для оценки прогностической значимости исследуемых факторов риска использовалась бинарная логистическая регрессия. Оценка чувствительности и специфичности предложенной прогностической модели стратификации риска неблагоприятных событий осуществлялась с помощью ROC-анализа, диагностически значимое значение площади под ROC-кривой более 0,70. Уровень статистической значимости – $p < 0,05$ во всех методах статистического анализа.

Результаты

Через 1 год после выписки из стационара информация собрана о 225 (86,9%) пациентах. У 72 (32%) из них прогноз был расценен как неблагоприятный. Структура неблагоприятного исхода представлена на рисунке 1.

Наиболее частыми неблагоприятными событиями оказались повторные госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и развитие повторного ИМ.

В зависимости от исхода заболевания через 1 год наблюдения после ИМпСТ все пациенты разделены на две группы: неблагоприятного и благоприятного исхода. Сравнительный анализ этих групп по клинико-anamnestическим данным и медикаментозной терапии, полученных на госпитальном этапе, показал, что среди пациентов с неблагоприятным исходом выше распространенность стенокардии в анамнезе ($p=0,003$), эти пациенты реже подвергались реваскуляризации в виде ЧКВ в анамнезе, в стационаре этим пациентам реже назначались ингибиторы рецепторов P2Y12. По остальным клинико-anamnestическим показателям группы пациентов не различались (табл. 2).

Значимого влияния уровня галектина-3 ни в 1-е, ни на 10–14-е сутки заболевания на годовой прогноз не отмечено. Так, в 1-е сутки госпитализации концентрация галектина-3 у пациентов с неблагоприятным прогнозом составила 3,3 [2,6; 10,9] нг/мл, а в группе пациентов с благоприятным исходом – 3,7 [3,2; 10,4] нг/мл ($p=0,29$), на 10–14-е сутки течения ИМ – 11,1 [4,5; 20,4] нг/мл и 9,8 [5,8; 19,9] нг/мл соответственно ($p=0,09$).

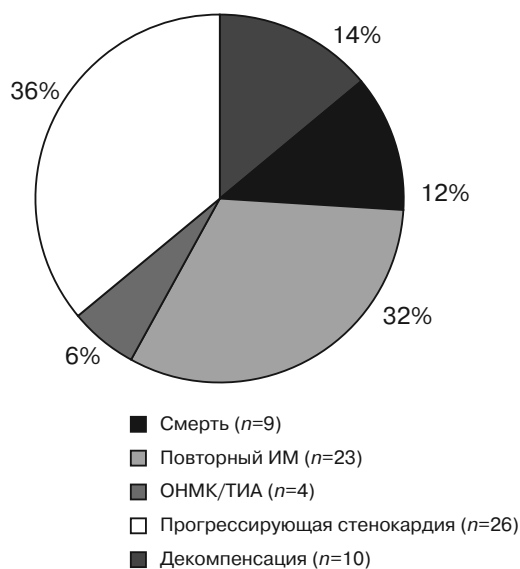


Рис. 1. Структура неблагоприятного исхода через 1 год наблюдения у пациентов с ИМпСТ у 72 (32%) пациентов

Клинико-anamnestические данные и проводимое в стационаре лечение у пациентов с ИМпST в зависимости от развития неблагоприятного исхода

Признак	Неблагоприятный исход (n=72)	Благоприятный исход (n=153)	p
Мужчины, n (%)	49 (68,1)	107 (69,9)	0,16
Возраст, лет, M±SD	59,1±1,0	58,5±0,7	0,65
Курение, n (%)	40 (55,6)	86 (56,2)	0,31
ИМТ более 25 кг/м ² , n (%)	50 (69,4)	107 (69,9)	0,21
АГ в анамнезе, n (%)	62 (86,1)	113 (73,9)	0,63
Гиперхолестеринемия, n (%)	21 (29,2)	26 (17)	0,15
Сахарный диабет в анамнезе, n (%)	16 (22,2)	17 (11,1)	0,06
ПИКС, n (%)	18 (25,0)	24 (15,7)	0,27
Стенокардия в анамнезе, n (%)	43 (59,7)	52 (34)	0,004*
ОНМК в анамнезе, n (%)	8 (11,1)	9 (5,9)	0,38
ХСН в анамнезе, n (%)	16 (22,2)	17 (11,1)	0,36
ОСН по Killip II–IV, n (%)	21 (29,2)	31 (20,3)	0,38
ФВ ЛЖ, %, Me [25%; 75%]	47 [44; 56]	51 [46; 55]	0,17
Проведение ЧКВ в анамнезе, n (%)	46 (63,9)	111 (72,5)	0,01*
<i>Медикаментозная терапия в стационаре, n (%)</i>			
Аспирин	72 (100)	136 (88,9)	0,74
Ингибиторы рецепторов P2Y12	48 (66,7)	114 (74,5)	0,01*
β-адреноблокаторы	70 (97,2)	125 (81,7)	0,18
иАПФ	62 (86,1)	113 (73,9)	0,63
Антагонисты кальция	56 (77,8)	106 (69,3)	0,91
Антагонисты альдостерона	33 (45,8)	52 (34)	0,34
Диуретики	17 (23,6)	22(14,4)	0,25
Антиаритмики	8 (11,1)	34 (22,2)	0,03
Статины	23 (31,9)	43 (28,1)	0,94
Нитраты	27 (37,5)	29 (19)	0,02*

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОСН – острая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

* p<0,05 – различия статистически достоверны.

На дальнейшем этапе исследования с помощью бинарной логистической регрессии осуществлялся отбор факторов, влияющих на риск развития осложнений через год после ИМ. В данную группу факторов для исследования была включена приверженность пациентов к терапии.

Для комплексной оценки приверженности пациентов к лечению был построен

интегральный показатель, значение которого вычислялось по формуле:

$$Pr=1 - \sqrt{\left(\sum_{j=1}^4 (x_j^2 - 0)^2\right)/4} = 1 - \sqrt{\left(\sum_{j=1}^4 x_j^2\right)/4}$$

где x_j – прогностический коэффициент, рассчитанный для каждой группы препаратов (для каждого уровня фактора: $x1$ – препарат принимался, $x0$ – препарат не

принимался), следующим образом: определялось количество пациентов, принимающих данный препарат ($N1$) и не принимающих ($N0$), а также число пациентов, не принимающих препарат с неблагоприятным исходом ($m1$) и принимающих препарат с неблагоприятным исходом ($m0$). Рассчитываются величины $x1 = m1/N1$ и $x0 = m0/N0$. Тогда прогностическая значимость i -ого препарата равна квадрату значения $x1$ для пациентов, не принимающих препарат, и квадрату значения $x0$ для пациентов, принимающих препарат. В формулу включены следующие группы препаратов – дезагреганты, β -блокаторы, ингибиторы АПФ и статины.

Согласно бинарной логистической регрессии при пошаговом включении показателей значимым прогностическим влиянием обладали: уровень галектина-3 на 10–14-е сутки, балл по шкале SYNTAX и приверженность к лечению. Результаты регрессионного анализа с учетом приверженности к терапии представлены в таблице 3.

Чем выше уровень галектина, SYNTAX и ниже приверженность пациента к лечению, тем выше вероятность развития осложнений через год. Данные показатели были включены в прогностическую модель. Наличие сахарного диабета 2-го типа не достигало статистической значимости при регрессионном анализе, однако при включении в модель увеличивало ее про-

гностическую способность. Совокупность указанных факторов позволила рассчитать вероятность риска развития неблагоприятного исхода в течение года после ИМ по формуле:

$$P(Y=1/X1, X2, X3, X4) = \frac{1}{1 + e^{-(2,663 + 0,541 \cdot X1 + 0,052 \cdot X2 + 0,042 \cdot X3 - 6,481 \cdot X4)}}$$

где $X1$ – наличие ($X1=1$) или отсутствие ($X1=0$) у пациента сахарного диабета; $X2$ – уровень галектина-3; $X3$ – балл по шкале SYNTAX; $X4$ – значение интегрального показателя, характеризующего комплексную оценку приверженности пациента к лечению.

Прогностическая значимость модели оценивалась по результатам ROC-анализа. Чувствительность полученной модели составила 71,4%, при этом специфичность модели – 63,2%. На рисунке 2 представлен график ROC-кривой, площадь под которой составила 0,741 ($p=0,0001$), что говорит о хорошем качестве модели.

Далее были определены диапазоны вероятностей развития неблагоприятного исхода через 1 год после ИМ – высокий, средний и низкий риск (табл. 4).

Таким образом, повышение эффективности прогнозирования риска развития неблагоприятных исходов в течение года наблюдения после ИМ возможно при совокупной оценке факторов, таких как факт

Таблица 3

Результаты бинарной регрессии для оценки годового прогноза с учетом приверженности к лечению у пациентов с ИМпСТ

Показатель	B (коэффициент регрессии)	S.E. (стандартная ошибка)	Wald (статистика Вальда)	p (уровень значимости)
СД 2-го типа (X1)	0,541	0,542	0,998	0,318
Галектин-3 на 10–14-е сутки после ИМпСТ (X2)	0,052	0,025	4,390	0,036
SYNTAX (X3)	0,042	0,021	3,864	0,049
Pr (X4)	-6,481	2,997	4,678	0,031

Примечание. СД – сахарный диабет; SYNTAX – балл по шкале оценки тяжести коронарного атеросклероза; Pr – приверженность к лечению.

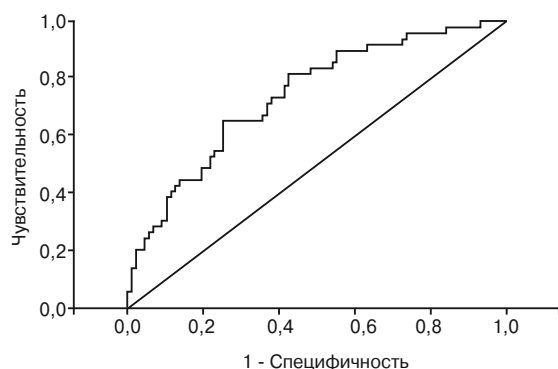


Рис. 2. ROC-кривая для модели оценки прогноза годовых осложнений после ИМпСТ, включающая интегральный показатель приверженности к лечению, СД 2-го типа, балл по шкале SYNTAX и уровень галектина-3

наличия у пациентов СД 2-го типа, высокий балл по шкале SYNTAX, низкая приверженность к лечению и повышение концентрации галектина-3 на 10–14-е сутки заболевания.

Обсуждение

Известно, что галектин-3 – представитель семейства белков-лектинов. Благодаря наличию в своей структуре N-концевого и C-концевого доменов, данный белок способен взаимодействовать с большим количеством клеток различных органов, являясь биологическим маркером различных клинических состояний (апоптоз, неоангиогенез, метастазирование, воспаление и фиброзирование) [19]. Доказано, что галектин-3 является прогностическим показателем у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [20, 21]. По данным крупных исследований, определено его пороговое значение – 17,8 нг/мл, превыше-

ние которого ассоциируется с высоким риском развития неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН [20, 21]. Так, в работе R. van Kimmenade et al. показана высокая прогностическая способность галектина-3 в отношении развития эпизодов декомпенсации сердечной недостаточности (СН) или летального исхода у пациентов с острой и хронической СН [22].

По данным ряда исследований, высокие уровни галектина-3 у практически здоровых лиц позволяют прогнозировать развитие смертельного исхода и СН в течение 10–15 лет наблюдения [23–25].

Прогностическая роль галектина-3 у пациентов с ИБС в настоящее время активно изучается. Так, в работе M. George et al. показано, что пациенты с ИБС и повышенными концентрациями галектина-3 характеризовались высокой частотой развития неблагоприятных событий в течение 6 мес наблюдения, таких как общая смертность, повторные госпитализации с прогрессирующей стенокардией и выполнение коронарного шунтирования [13]. Еще в одном исследовании показано, что высокий уровень галектина-3 является независимым предиктором развития СН после острого коронарного события [12]. В работе по оценке галектина-3 у 196 пациентов с ИМ, подвергшихся первичному ЧКВ, показано, что уровень галектина-3 7,67 нг/мл и более являлся предиктором развития неблагоприятных исходов в течение года наблюдения [26]. Тем не менее в настоящее время единого мнения о прогностической ценности галектина-3 у пациентов с ИМ нет.

Таблица 4

Интервалы вероятности развития неблагоприятного исхода через год после ИМпСТ

Диапазон изменения вероятности	Качественная характеристика диапазона, риск развития годовых осложнений	Доля пациентов, %	
		без осложнений	с осложнениями
0–0,23	Низкий	41,4	10,2
0,23–0,4	Средний	39,2	42,9
0,4–1	Высокий	19,4	46,9

В настоящей работе концентрация галектина-3 достоверно не различалась в зависимости от исхода заболевания через 1 год наблюдения после ИМ, нам не удалось выявить «пограничный» уровень этого маркера для уточнения отдаленного прогноза больных с ИМ.

Однако и «бесполезным» в этом отношении галектин-3 назвать нельзя. Так, дальнейший анализ позволил определить, что любое значение галектина-3, оцененного на 10–14-е сутки заболевания, может использоваться в качестве предиктора неблагоприятного годового прогноза ИМ в оригинальной прогностической модели, в совокупности с фактом наличия СД 2-го типа, высокого балла тяжести коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX и низкой приверженности пациента к лечению, что особенно ценно у пациентов с отсутствием тяжелых осложнений на госпитальном этапе заболевания. При этом галектин-3, на наш взгляд, отражает очень важный компонент прогноза — постишемическое ремоделирование ЛЖ, что описано в экспериментальных и клинических работах [12, 13, 19, 26, 27]. Были опубликованы данные, полученные авторами НИИ КПССЗ, которые показали наличие прямой корреляционной связи галектина-3, оцененного на 10–14-е сутки течения ИМ с эхокардиографическими показателями систолической дисфункции. В этой работе отмечено также наличие высоких концентраций галектина-3 при поступлении у пациентов с эхокардиографическими признаками диастолической дисфункции [17].

В настоящее время нет убедительных данных в отношении наличия прямой связи галектина-3 с сосудистыми событиями, что свидетельствует о том, что процессы ремоделирования миокарда комплексны и зависят и от других факторов. Однако в работе A. Lisowska et al. показана повышенная концентрация галектина-3 в биоптатах атеросклеротической бляшки из сонных артерий [28]. Авторы данной работы предполагают участие галектина-3 в развитии и про-

грессировании атеросклероза, а это косвенно свидетельствует о прогностической роли галектина-3 в отношении не только постишемического ремоделирования, но и повторных ишемических событий.

Ограничением настоящего исследования является превалирование пациентов с невысоким классом ОСН по Killip и, соответственно, с низким риском развития осложнений в госпитальный и отдаленный периоды после ИМ. Вероятно, дальнейшее исследование более разнородной по классу ОСН выборки позволит прочнее закрепить позиции галектина-3 в стратификации риска при ИМ.

Вывод

Уровень галектина-3, оцененный на 10–14-е сутки ИМ, может оптимизировать подходы к прогнозированию риска развития неблагоприятного отдаленного исхода заболевания (1 год). Была создана оригинальная прогностическая модель, включившая такие показатели, как сахарный диабет 2-го типа, балл по шкале SYNTAX, приверженность пациента к медикаментозной терапии и уровень галектина-3 на 10–14-е сутки после операции, что дает возможность практического использования данного биомаркера для рискметрии ИМпST.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Никитина С.Ю. Здравоохранение в России 2015: Статистический сборник. М.; 2015.
2. The top 10 causes of death. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html> (дата обращения 25.11.2015).
3. Артамонова Г.В., Херасков В.Ю., Крючков Д.В., Барбараш Л.С. Системный подход к организации помощи больным с инфарктом миокарда — «кемеровская модель». *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013; (1): 52–9. DOI: 10.17802/2306-1278-2013-1-52-59.
4. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syn-

- dromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2285–93.
5. Tsai T.H., Chua S., Hussein H. et al. Outcomes of patients with Killip class III acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Crit. Care Med.* 2011; 39: 436–42.
 6. Littnerova S., Kala P., Jarkovsky J. et al. GRACE score among six risk scoring Systems (CADILLAC, PAMI, TIMI, Dynamic TIMI, ZWOLLE) demonstrated the best predictive value for prediction of long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction. *PLoS One.* 2015; 10 (4). DOI: 10.1371/journal.pone.0123215.
 7. Барбараш О.Л., Зыков М.В., Кашталап В.В. и др. Прогностическая ценность различных маркеров воспаления при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология.* 2011; 3: 24–30.
 8. Зыков М.В., Барбараш О.Л., Зыкова Д.С. и др. Сравнительная характеристика шкал прогнозирования госпитальной летальности у больных инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал.* 2012; 1: 11–6.
 9. Бобровская Е.Е., Бурова Н.Н., Кон В.Е. Предикторы осложненного течения и неблагоприятного прогноза у больных инфарктом миокарда. *Артериальная гипертензия.* 2009; 15 (5): 539–42.
 10. Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки. *Медицинские новости.* 2008; 11: 7–13.
 11. Mallick A., Januzzi J.L. Biomarkers in acute heart failure. *Rev. Esp. Cardiol.* 2015; 68: 514–25.
 12. Grandin E.W., Jarolim P., Murphy S.A. et al. Galectin-3 and the development of HF after Acute Coronary Syndrome: pilot experience from PROVE IT-TIMI 22. *Clin. Chem.* 2011; 58 (1): 1–7.
 13. George M., Shanmugam E., Srivatsan V. et al. Value of pentraxin-3 and galectin-3 in acute coronary syndrome: a short-term prospective cohort study. *Thromb. Haemostasis.* 2015; 9 (5): 275–84.
 14. Драпкина О.М., Деева Т.А. Галектин-3 – биомаркер фиброза у пациентов с метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал.* 2015; 9 (125): 96–102.
 15. De Boer R.A., Yu L., van Veldhuisen D.J. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2010; 7 (1): 1–8.
 16. Arias T., Petrov A., Chen J. et al. Labeling galectin-3 for the assessment of myocardial infarction in rats. *EJNMMI Res.* 2014; 4 (1): 75.
 17. Федорова Н.В., Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. Галектин-3 – перспективный биомаркер ризкометрии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Атеросклероз.* 2015; 11 (4): 49–55.
 18. Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Комитет экспертов ВНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2007; 6 (8): 415–500.
 19. Васильева О.А., Якушева В.Д., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Возможности использования галектина-3 в лабораторной диагностике. *Клинико-лабораторный консилиум.* 2011; 2: 12–8.
 20. Bosnjak I., Selthofer-Relatic K., Včev A. Prognostic value of galectin-3 in patients with heart failure. *Dis. Markers.* 2015. DOI: 10.1155/2015/690205.
 21. Van der Velde A.R., Gullestad L., Ueland T. et al. Prognostic value of changes in Galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH. *Circ. Heart Fail.* 2013; 6: 219–26.
 22. Van Kimmenade R.R., Januzzi J.L., Ellinor P.T. 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. Coll. Cardiol.* 2006; 48 (6): 1217–24.
 23. Ho J.E., Liu C., Lyass A. et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (14): 1249–56.
 24. Jagodzinski A., Havulinna A.S., Appelbaum S. et al. Predictive value of galectin-3 for incident cardiovascular disease and heart failure in the population-based FINRISK 1997 cohort. *Int. J. Cardiol.* 2015; 192: 33–9.
 25. De Boer R.A., Van Veldhuisen D.J., Gansevoort R.T. et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in general population. *J. Intern. Med.* 2012; 272: 55–64.
 26. Tsai T.H., Sung P.H., Chang L.T. et al. Value and level of galectin-3 in acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J. Atheroscler. Thromb.* 2012; 19: 1073–82.
 27. Sharma U., Rhaleb N.E., Pokharel S. et al. Novel anti-inflammatory mechanisms of N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro in hypertension-induced target organ damage. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2008; 294 (3): 1226–32.
 28. Lisowska A., Knapp M., Tyćska A. et al. Predictive value of Galectin-3 for the occurrence of coronary artery disease and prognosis after myocardial infarction and its association with carotid IMT values in these patients: A mid-term prospective cohort study. *Atherosclerosis.* 2016; 246: 309–17.

References

1. Nikitina S.Yu. Healthcare in Russian. Moscow; 2015 (in Russ.).
2. The top 10 causes of death. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html> (accessed 25 November 2015).
3. Artamonova G.V., Kheraskov V.Yu., Kryuchkov D.V., Barbarash L.S. A systemic approach to medical care for patients with myocardial infarction – “kemerovo model”. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kompleksnye Problemy*

- Serdechno-Sosudistykh Zabolevaniy*). 2013; (1): 52–9. DOI: 10.17802/2306-1278-2013-1-52-59 (in Russ.).
- Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2285–93.
 - Tsai T.H., Chua S., Hussein H. et al. Outcomes of patients with Killip class III acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Crit. Care Med.* 2011; 39: 436–42.
 - Litnerova S., Kala P., Jarkovsky J. et al. GRACE score among six risk scoring systems (CADILLAC, PAMI, TIMI, Dynamic TIMI, ZWOLLE) demonstrated the best predictive value for prediction of long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction. *PLoS One.* 2015; 10 (4). DOI: 10.1371/journal.pone.0123215.
 - Barbarash O.L., Zykov M.V., Kashtalov V.V. et al. Prognostic value of various markers of inflammation in myocardial infarction with ST-segment elevation. *Cardiology (Kardiologiya)*. 2011; 3: 24–30 (in Russ.).
 - Zykov M.V., Barbarash O.L., Zykova D.S. et al. Comparative characteristics of hospital mortality prediction scales in patients with myocardial infarction. *Russian Cardiology Journal (Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal)*. 2012; 1: 11–6 (in Russ.).
 - Bobrovskaya E.E., Burova N.N., Kon V.E. Predictors of complicated course and unfavorable prognosis in patients with myocardial infarction. *Arterial Hypertension (Arterial'naya Gipertenziya)*. 2009; 15 (5): 539–42 (in Russ.).
 - Nechesova T.A., Korobko I.Yu., Kuznetsova N.I. Remodeling of left ventricular: pathogenesis and methods of assessment. *Medical News (Meditsinskie Novosti)*. 2008; 11: 7–13 (in Russ.).
 - Mallick A., Januzzi J.L. Biomarkers in acute heart failure. *Rev. Esp. Cardiol.* 2015; 68: 514–25.
 - Grandin E.W., Jarolim P., Murphy S.A. et al. Galectin-3 and the development of HF after Acute Coronary Syndrome: pilot experience from PROVE IT-TIMI 22. *Clin. Chem.* 2011; 58 (1): 1–7.
 - George M., Shanmugam E., Srivatsan V. et al. Value of pentraxin-3 and galectin-3 in acute coronary syndrome: a short-term prospective cohort study. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2015; 9 (5): 275–84.
 - Drapkina O.M., Deeva T.A. Galectin-3 – biomarker of fibrosis in patients with metabolic syndrome. *Russian Cardiology Journal (Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal)*. 2015; 9 (125): 96–102 (in Russ.).
 - De Boer R.A., Yu L., van Veldhuisen D.J. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2010; 7 (1): 1–8.
 - Arias T., Petrov A., Chen J. et al. Labeling galectin-3 for the assessment of myocardial infarction in rats. *EJNMMI Res.* 2014; 4 (1): 75.
 - Fedorova N.V., Kashtalov V.V., Hryachkova O.N., Barbarash O.L. Galectin-3 – prospective biomarker of risk stratification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Ateroskleroz.* 2015; 11 (4): 49–55 (in Russ.).
 - National recommendations for diagnosis and treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika)*. 2007; 6 (8): 415–500 (in Russ.).
 - Vasil'eva O.A., Yakusheva V.D., Ryazantseva N.V., Novitskiy V.V. Use Galectin-3 in laboratory diagnostics. *Clinical Laboratory Council of Physicians (Kliniko-Laboratornyy Konsilium)*. 2011; 2: 12–8 (in Russ.).
 - Bosnjak I., Selthofer-Relatic K., Včev A. Prognostic value of galectin-3 in patients with heart failure. *Dis. Markers.* 2015. DOI: 10.1155/2015/690205.
 - Van der Velde A.R., Gullestad L., Ueland T. et al. Prognostic value of changes in Galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH. *Circ. Heart Fail.* 2013; 6: 219–26.
 - Van Kimmenade R.R., Januzzi J.L., Ellinor P.T. 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. Coll. Cardiol.* 2006; 48 (6): 1217–24.
 - Ho J.E., Liu C., Lyass A. et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (14): 1249–56.
 - Jagodzinski A., Havulinna A.S., Appelbaum S. et al. Predictive value of galectin-3 for incident cardiovascular disease and heart failure in the population-based FINRISK 1997 cohort. *Int. J. Cardiol.* 2015; 192: 33–9.
 - De Boer R.A., Van Veldhuisen D.J., Gansevoort R.T. et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in general population. *J. Intern. Med.* 2012; 272: 55–64.
 - Tsai T.H., Sung P.H., Chang L.T. et al. Value and level of galectin-3 in acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J. Atheroscler. Thromb.* 2012; 19: 1073–82.
 - Sharma U., Rhaleb N.E., Pokharel S. et al. Novel anti-inflammatory mechanisms of N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro in hypertension-induced target organ damage. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2008; 294 (3): 1226–32.
 - Lisowska A., Knapp M., Tycka A. et al. Predictive value of Galectin-3 for the occurrence of coronary artery disease and prognosis after myocardial infarction and its association with carotid IMT values in these patients: A mid-term prospective cohort study. *Atherosclerosis.* 2016; 246: 309–17.