

3. Колесниченко Е. В. Генетические особенности семейных случаев параноидной шизофрении. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;6. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22891>. Ссылка активна на 21.09.2018. [Kolesnichenko E. V. Genetic features of familial cases of paranoid schizophrenia. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. – *Modern problems of science and education*. 2015;6. Available at: www.scienceeducation.ru/ru/article/view?id=22891. Accessed September 21, 2018. (In Russ.)].
4. Greenwood T. A., Light G. A., Swerdlow N. R., Calkins M. E., Green M. F. [et al.]. Gating deficit heritability and correlation with increased clinical severity in schizophrenia patients with positive family history. *Am. J. Psychiatry*. 2015;173(4):385-391. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15050605>
5. Понизовский А., Ритцнер М. МКБ-10. Оценочный перечень симптомов и глоссарий для психических расстройств. СПб.: Оверлайд, 1994. [Ponizovski A., Ritsner M., МКБ-10. Otsenochnyy perechen' simptomov i glossarij dlya psihicheskikh rasstrojstv. SPb: Overlajd, 1994. (In Russ.)].
6. Flyckt L., Edman G., Venizelos N., Borg K. Aberrant tyrosine transport across the fibroblast membrane in patients with schizophrenia—indications of maternal inheritance. *J. Psychiatr. Res.* 2011;45(4):519-525. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.08.001>
7. Morris G., Berk M. The many roads to mitochondrial dysfunction in neuroimmune and neuropsychiatric disorders. *BMC Med.* 2015;13(68). Available at: www.biomedcentral.com/1741-7015/13/68. Accessed September 21, 2018. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0310-y>

Сведения об авторах:

Колесниченко Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии; тел.: 89033857319; e-mail: elena7610@yandex.ru

Джангильдин Юрий Тангирович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии; тел.: 89263324294; e-mail: cerebra@inbox.ru

Овсянников Сергей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры; тел.: 89032756673; e-mail: drosyannikov@yandex.ru

Шамов Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры; тел.: 89258924021; e-mail: drsashamov@yandex.ru

Барыльник Юлия Борисовна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой; тел.: 89272266850; e-mail: juljab@yandex.ru

Гаджиева Уммурайзат Хизриевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры; тел.: 89030081717; e-mail: ugadzhieva@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2018

УДК 615.036.8:616.12-008.46

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13116>

ISSN – 2073-8137

РОЛЬ ГАЛЕКТИНА-3 В ДИАГНОСТИКЕ И КОНТРОЛЕ ЗА ЛЕЧЕНИЕМ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В. Г. Кукес^{1,2}, К. А. Гямджян¹, А. С. Жестовская¹,
Ю. В. Олефир², В. Ф. Маринин¹, А. Л. Прокофьев^{1,2}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия

² Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва, Россия

ROLE OF GALECTIN-3 IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT CONTROL IN PATIENTS WITH HEART FAILURE

Kukes V. G.^{1,2}, Gyamdzhyan K. A.¹, Zhestovskaia A. S.¹,
Olefir Yu. V.², Marinin V. F.¹, Prokofiev A. L.^{1,2}

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russia

² Scientific Center of Expertise of Medical Products, Moscow, Russia

Целью исследования являлась клиническая оценка определения галектина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Результаты исследования продемонстрировали снижение уровня галектина-3 плазмы крови пациентов с ХСН после назначения фармакотерапии. Снижение уровня галектина-3 сопровождалось улучшением показателей клинического состояния пациентов с ХСН. Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что галектин-3 может служить дополнительным диагностическим биомаркером, а также маркером мониторинга эффективности фармакотерапии ХСН.

Ключевые слова: галектин-3, мозговой натрийуретический пептид, биомаркеры, хроническая сердечная недостаточность

The aim of the study was to assess clinical value of galectin-3 levels evaluation in patients with heart failure. The study results demonstrated decrease of plasma galectin-3 levels after pharmacotherapy. The decrease of galectin-3 levels was accompanied by clinical improvement in patients with heart failure. Thus, galectin-3 can be used as an additional biomarker for HF diagnostics and pharmacotherapy monitoring in patients with heart failure.

Keywords: galectin-3, NT-proBNP, biomarkers, chronic heart failure

Для цитирования: Кукес В. Г., Гямджян К. А., Жестовская А. С., Олефир Ю. В., Маринин В. Ф., Прокофьев А. Л. РОЛЬ ГАЛЕКТИНА-3 В ДИАГНОСТИКЕ И КОНТРОЛЕ ЗА ЛЕЧЕНИЕМ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(4):606-609. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13116>

For citation: Kukes V. G., Gyamdzhyan K. A., Zhestovskaia A. S., Olefir Yu. V., Marinin V. F., Prokofiev A. L. ROLE OF GALECTIN-3 IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT CONTROL IN PATIENTS WITH HEART FAILURE. *Medical News for North Caucasus*. 2018;13(4):606-609. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13116> (In Russ)

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИМТ – индекс массы тела
САД – систолическое артериальное давление
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений
ШОКС – шкала оценки клинического состояния
NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона
НУНА – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (классификация сердечной недостаточности)

Хроническая сердечная недостаточность является одной из ведущих медико-социальных проблем. Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении ХСН за последние десятилетия, смертность от этого заболевания остается высокой. В связи с этим представляется актуальной разработка новых биомаркеров, способных служить полезным инструментом мониторинга эффективности фармакотерапии, ранней диагностики заболевания.

В настоящее время натрийуретический пептид является единственным биомаркером, внедренным в клиническую практику и рекомендованным для диагностики и контроля за лечением пациентов с ХСН. Продукция натрийуретических пептидов стимулируется при возрастании напряжения стенки миокарда левого желудочка в ответ на перегрузку объемом. Однако в патогенезе хронической сердечной недостаточности имеют место и другие процессы, такие как воспаление и фиброз. Натрийуретические пептиды не отражают данных процессов, поэтому необходим поиск иных биомаркеров воспаления и фиброза.

Данные экспериментальных исследований демонстрируют ключевую роль галектина-3 в процессах фиброобразования [1–3]. Целью настоящего исследования являлась оценка целесообразности определения уровней галектина-3 у пациентов с ХСН II–III ФК НУНА для диагностики и контроля за лечением пациентов с ХСН.

Материал и методы. В исследование были включены 65 пациентов, госпитализированных с диагнозом ХСН II–III ФК НУНА. Диагноз подтверждался с помощью комплексного клинико-инструментального обследования (эхокардиографии – ЭхоКГ, динамики состояния на фоне лечения, физикального обследования). Среди пациентов 38 (58,5 %) женщин, 27 (41,5 %) мужчин. Протокол исследования утвержден межвузовским этическим комитетом, всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями включения в исследование были также возраст 18 лет и выше, ХСН II–III ФК НУНА. Критериями исключения являлись наличие онкологических заболеваний давностью менее 5 лет, инфаркт миокарда, инсульт, операции на открытом сердце в течение 4 предшествующих недель до включения в исследование, участие пациента в другом исследовании, а также алкоголизм и наркомания.

Больные были разделены на 2 группы в соответствии с показателем ФВ. Первую группу (n=35) составили пациенты с ХСН I и сохранной ФВ (ФВ≥50 %), вторую группу (n=30) – пациенты со сниженной ФВ

(ФВ<50 %) (табл.). Осмотр и лабораторно-инструментальные обследования выполняли при поступлении до назначения медикаментозной терапии (за исключением терапии на догоспитальном этапе) и по окончании 3 недель фармакотерапии ХСН. Выполнялись 6-минутный тест ходьбы, ЭхоКГ с измерением стандартных систоло-диастолических показателей, забор крови на общий, биохимический и гормональный анализы. Тяжесть состояния определялась по шкале оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС) (модификация В. Ю. Мареева, 2000) [4]. Все пациенты получали стандартную фармакотерапию ХСН, включавшую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), β-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, петлевые диуретики.

Таблица

Исходные характеристики пациентов

Показатель	ХСН ФВ≥50 % (n=35)	ХСН ФВ<50 % (n=30)	p
Возраст, лет	72,7±8,6	71,0±10,5	>0,05
Пол муж. жен.	10 (28,6 %) 25 (71,4 %)	17 (57,7 %) 13 (43,3 %)	
ИМТ, кг/м ²	31,3±7,6	27,3±8,1	>0,05
САД, мм рт. ст.	131,7±21,9	134,5±19,9	>0,05
ДАД, мм рт. ст.	80,4±9,9	77,5±11,1	>0,05
ЧСС, уд/мин	82,7±16,04	88,6±20,8	>0,05
ШОКС, баллы	6,3±2,1	7,0±1,4	>0,05
6-мин тест ходьбы, м	267,9±113,8	195,0±102,0	>0,05
Общий холестерин, ммоль/л	4,6±1,2	4,2±1,3	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	6,4±3,3	6,2±2,3	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	95 [82; 116]	125 [96,5; 154]	<0,01
СКФ, мл/мин	56,5±19,1	49,0±15,2	>0,05
Галектин-3, нг/мл	8,1 [5,4; 10,9]	9,7 [7,6; 16,7]	>0,05
NT-proBNP, пмоль/л	47,2 [23,6; 76,9]	107,3 [54,1; 172,9]	<0,01

Забор крови для определения концентрации биомаркеров NT-proBNP и галектина-3 осуществляли у всех пациентов при поступлении, через 48 ч пребывания в стационаре. Для оценки динамики показателей биомаркеров в группе из 24 пациентов в день выписки выполнялся повторный анализ уровней галектина-3 и

NT-proBNP. Забор крови производили в пробирки с ЭДТА. Кровь центрифугировали, полученную плазму замораживали (-30°C). Образцы крови хранились в замороженном состоянии не более 2 месяцев.

Уровень галектина-3 в плазме крови определяли с помощью набора для иммуноферментного анализа (Bender MedSystems, США). Уровни NT-proBNP в плазме определяли с помощью набора для иммуноферментного анализа (Biomedica Gruppe, Австрия).

При статистической обработке данных для признаков с ненормальным распределением применяли непараметрические методы сравнения несвязанных признаков (Kruskal – Wallis Anova & Median test при количестве сравниваемых групп более двух и Манна – Уитни при сопоставлении двух групп). Для связанных значений применяли критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Проводился также анализ связи показателей для всей совокупности больных (65 человек) с расчетом коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение. Уровень галектина-3 в плазме крови больных в группе пациентов с ХСН и сохранной ФВ составил 8,1 [5,4; 10,9] нг/мл, в группе ХСН со сниженной ФВ – 9,7 [7,6; 16,7] нг/мл. Различия средних уровней галектина-3 в сравниваемых группах было статистически недостоверным ($p > 0,05$). Медиана уровня NT-proBNP у пациентов с ХСН ФВ $\geq 50\%$ составила 47,2 [23,6; 76,9] пмоль/л, с ХСН ФВ $< 50\%$ – 107,3 [54,1; 172,9] пмоль/л. Уровень NT-proBNP у пациентов с ФВ $< 50\%$ был достоверно выше ($p < 0,01$). Вместе с тем при разделении больных в соответствии с ФК медиана уровней галектина-3 в плазме крови у пациентов в группе ФК II NYHA и ФК III NYHA составляла 6,85 [3,67; 10,02] нг/мл и 9,61 [7,75; 12,6] нг/мл соответственно ($p < 0,05$). Данные уровни были сопоставимы со средней концентрацией этого биомаркера у пациентов с острой сердечной недостаточностью в исследовании PRIDE [8].

Важно отметить, что при проведении корреляционного анализа у всей обследованной совокупности больных ХСН (65 человек) выявлена средняя отрицательная связь содержания галектина-3 с сократительной функцией левого желудочка ($r = -0,5$) ($p < 0,01$). Установлена также отрицательная связь NT-proBNP с сократительной функцией левого желудочка ($r = -0,3$, $p < 0,01$).

Повторное определение уровней галектина-3 и NT-proBNP проводилось по окончании 3 недель терапии. В группу по оценке динамики уровней галектина-3 и NT-proBNP вошли 24 пациента. После проведенного лечения было установлено достоверное снижение уровня галектина-3 в сравнении с начальным показателем (рис. 1). Снижение уровня галектина-3 наблюдалось у 84 % пациентов. При повторном определении NT-proBNP также было установлено достоверное снижение его уровня (рис. 2). Снижение данного показателя после 3 недель фармакотерапии также было выявлено в 84 % случаев.

В ряде исследований была показана прогностическая ценность повторного измерения галектина-3 в плазме пациентов с ХСН. Показано, что повышение уровня галектина-3 $\geq 15\%$ при повторном измерении через 3 и 6 месяцев повышало риск развития сердечно-сосудистых событий [5, 6]. В исследовании R. R. van Kimmenade и соавт. возрастание уровня га-

лектина-3 коррелировало с возрастом пациентов, ухудшением функции почек, тяжестью ХСН [7].

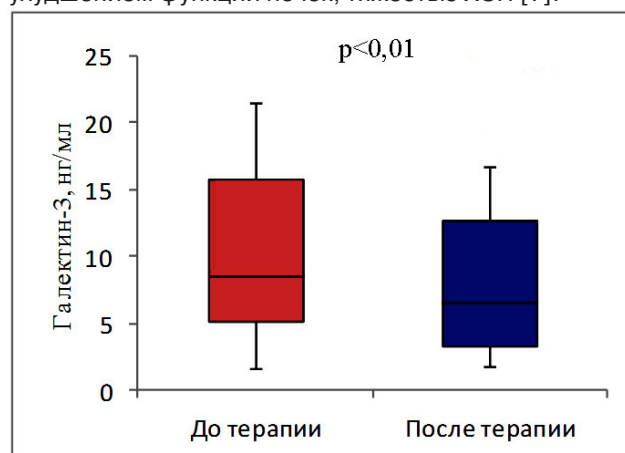


Рис. 1. Динамика уровня галектина-3 до и после проведенной терапии

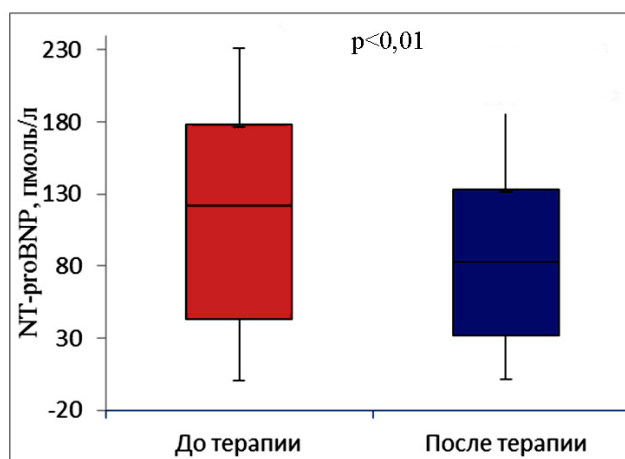


Рис. 2. Динамика уровня NT-proBNP до и после проведенной терапии

Возможность применения оценки галектина-3 с целью мониторинга эффективности фармакотерапии и своевременного принятия решения о ее коррекции изучалась в ряде международных исследований. В исследовании O. S. Devenci и соавт. добавление спиронолактона к стандартной терапии ХСН по окончании 6-месячного периода наблюдения приводило к достоверному снижению уровней галектина-3 плазмы [9]. В нашем исследовании медиана уровня галектина-3 снижалась с 8,5 [5,21; 15,72] нг/мл до 6,49 [3,36; 12,79] нг/мл ($p < 0,01$) через 3 недели терапии, включавшей ИАПФ/БРА, β -адреноблокаторы, петлевой диуретик, спиронолактон. Медиана уровня NT-proBNP снижалась с 121,47 [43,3; 177,88] пмоль/л до 82,69 [31,88; 132,66] пмоль/л в ходе фармакотерапии, что сопоставимо с данными других исследователей [10].

Заключение. Полученные данные позволяют расценивать галектин-3 в качестве дополнительного биомаркера для диагностики и контроля эффективности фармакотерапии хронической сердечной недостаточности.

Литература/References

1. Kim H., Lee J., Hyun J. W., Park J. W., Joo H., Shin T. Expression and immunohistochemical localization of galectin-3 in various mouse tissues. *Cell. Biol. Int.* 2007;31(7):655-662.

2. Tang W. H. W., Shrestha K., Shao Z., Borowski A. G. Usefulness of plasma galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival. *Am. J. Cardiol.* 2011;108(3):385-390. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.03.056>

- Ueland T., Aukrust P., Broch K., Aakhus S. Galectin-3 in heart failure: High levels are associated with all-cause mortality. *Int. J. Cardiol.* 2011;150(3):361-364. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.05.081>
- Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беграмбекова Ю. Л., Беленков Ю. Н. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (XCH). *Сердечная недостаточность.* 2017;18(1):3-40. [Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Begrambekova Yu. L., Belenkov Yu. N. Klinicheskie rekomendacii. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost. *Serdechnaya nedostatochnost. – Heart Failure Journal. (XSN).* 2017;18(1):3-40. (In Russ)]. <https://doi.org/10.18087/rhfj.2017.1.2346>
- Anand I. S., Rector T. S., Kuskowski M., Adourian A., Muntendam P., Cohn J. N. Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: Relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT. *Eur. J. Heart Fail.* 2013;15(5):511-518. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs205>
- Motiwala S. R., Szymonifka J., Belcher A., Weiner R. B. Serial measurement of galectin-3 in patients with chronic heart failure: Results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study. *Eur. J. Heart Fail.* 2013;15(10):1157-1163. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft075>
- Januzzi J. L., Camargo C. A., Anwaruddin S., Baggish A. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am. J. Cardiol.* 2005;95(8):948-954. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.12.032>
- Deveci O. S., Ielik A. I., İkkardeş M. F., Cagliyan C. E. A Novel BioTarget in Treatment of Heart Failure: Changes in Serum Galectin-3 Levels after Spironolactone Therapy. *J. Hypertens. Open. Access.* 2015;04(01):1-4. <https://doi.org/10.4172/2167-1095.1000195>
- Richards A. M., Doughty R., Nicholls M. G., MacMahon S. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: Prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;37(7):1781-1787. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01269-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01269-4)

Сведения об авторах:

Кукес Владимир Григорьевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней; тел.: 84959155801; e-mail: elmed@yandex.ru

Гямджян Карине Арменовна, аспирант; тел.: 89162223696; e-mail: kgyamdjyan@yandex.ru

Жестовская Анна Сергеевна, аспирант; тел.: 84959155801; e-mail: masik_8787@mail.ru

Олефир Юрий Витальевич, доктор медицинских наук, генеральный директор; тел.: 84956254342

Маринин Валерий Федорович, доктор медицинских наук, профессор; тел.: 84959155801; e-mail: marininv@mail.ru

Прокофьев Алексей Борисович, доктор медицинских наук, профессор; тел.: 84959155801; e-mail: elmed@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.74-009.16-053.2/.4

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13117>

ISSN – 2073-8137

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ МЫШЕЧНОЙ ГИПОТОНИИ У ДЕТЕЙ

И. Н. Долгова, С. М. Карпов, О. А. Минаева

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

HERIDITARY FACTORS OF MUSCULAR HYPOTONIA IN CHILDREN

Dolgova I. N., Karpov S. M., Minaeva O. A.

Stavropol State Medical University, Russia

Проведено клинико-генетическое обследование 48 детей с симптомокомплексом мышечной гипотонии (МГ). Изучена роль наследственных факторов среди некоторых заболеваний детского возраста, сопровождающихся МГ. У 23 детей и их родителей выявлена большая нагруженность признаками дисплазии соединительной ткани, диагностирован синдром Элерса – Данлоса. В 12 случаях причиной МГ оказались наследственные нервно-мышечные заболевания: прогрессирующие мышечные дистрофии и болезнь Верднига – Гоффманна, подтвержденные с помощью молекулярно-генетических методик. У 13 детей МГ была обусловлена перинатальным поражением ЦНС. Накопление признаков дисплазии соединительной ткани у детей с МГ и их родителей позволяет предположить наличие соединительнотканной патологии. В других случаях с целью дифференциальной диагностики показано применение молекулярно-генетического исследования.

Ключевые слова: мышечная гипотония, соединительнотканная патология, дифференциальная диагностика

Clinical and genetic examination of 48 children with complex symptomatic muscular hypotension (MH) was performed. The role of hereditary factors in connection with some childhood diseases was studied. In 23 children and their parents a high prevalence of connective tissue dysplasia was revealed and Ehlers – Danlosa's syndrome was identified. In 12 cases MH were caused by hereditary neuromuscular diseases: progressive muscular dystrophies and Verdngig – Hoffman's disease. These were confirmed by the genetic analysis. In 13 children MH was caused by perinatal lesions. The overwhelming presence of connective tissue dysplasia signs in children with MH suggests the presence of connective tissue pathology. In the other cases, the use of molecular genetics analysis is useful for the differential diagnosis.

Keywords: muscular hypotonia, connective tissue pathology, differential diagnosis