

## Оригинальные исследования / Original research



© АНКУДИНОВ А.С., КАЛЯГИН А.Н.

УДК: 616.12-008.46-06.616 348-008.8-07

DOI: 10.20333/25000136-2021-3-50-58

### Регрессионный анализ взаимосвязи галектина-3 с факторами, ухудшающими течение хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом

А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин

Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск 664003, Российская Федерация

**Цель исследования.** Выявить наиболее значимые факторы риска декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) на фоне ревматоидного артрита (РА) и провести регрессионный анализ с уровнем галектина-3.

**Материал и методы.** Исследуемая группа - 134 пациента с ХСН на фоне РА, и группа сравнения - 122 пациента с ХСН без РА функциональный класс ХСН, принявших участие в исследовании пациентов по NYHA I-II. Диагноз РА выставлен на основании рентгенологического и серологического исследования, включавшего определение ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду, С-реактивного белка. Активность воспалительного процесса оценивалась с помощью индекса DAS28 и визуальной аналоговой шкалы боли. Рентгенологическая стадия РА, включенных в исследование пациентов I-III по Штейнброкеру. Препаратами для лечения ХСН в группах сопоставлены. Базисный противовоспалительным препаратом для лечения РА - метотрексат. Пациенты, не принимавшие метотрексат по причине развития побочных эффектов и/или индивидуальной непереносимости, принимали лефлуномид в дозировке 20 мг в сутки. Дополнительно применялись НПВП (энтерально, парентерально, местно). Проводились гематологические, биохимические и инструментальные исследования. Обработка проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0; в работе представлены статистически достоверные результаты. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В результате логистического регрессионного анализа выявлены статистически значимые ассоциации галектина-3 с уровнем предсердного натрийуретического пептида ( $r=0,3$ ;  $\beta=0,36$ ;  $p=0,02$ ), триглицеридов ( $r=0,3$ ;  $\beta=0,6$ ;  $p=0,04$ ), липопротеидов низкой плотности ( $r=0,3$ ;  $\beta=0,2$ ;  $p=0,001$ ) и скоростью клубочковой фильтрации ( $r=0,5$ ;  $\beta=0,3$ ;  $p=0,01$ ).

**Заключение.** В результате анализа получены данные, указывающие на возможность декомпенсации сердечной недостаточности на фоне РА при концентрации галектина-3 с значением 17,6 и более нг/мл. Регрессионная модель указывает на связь данных уровней цитокинов с возможной дестабилизацией течения дислипидемии, почечной функции и водно-солевого обмена.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, ревматоидный артрит, коморбидность, галектин-3, прогнозирование.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Анкудинов АС, Калягин АН. Регрессионный анализ взаимосвязи галектина-3 с факторами, ухудшающими течение хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(3):50-58. DOI: 10.20333/25000136-2021-3-50-58

### Regression analysis of the interrelation between galectin-3 and factors aggravating chronic heart failure in patients with rheumatoid arthritis

A.S. Ankudinov, A.N. Kalyagin

Irkutsk State Medical University, Irkutsk 664003, Russian Federation

**Aim of study.** To reveal the most significant risk factors of chronic heart failure (CHF) decompensation against the background of rheumatoid arthritis (RA) and to carry out a regression analysis of galectin-3 level.

**Material and methods.** Study group: 134 CHF RA patients; comparison group: 122 CHF patients without RA. The functional CHF class of the study participants was I-II according to the NYHA. The RA diagnosis was established based on X-ray examination and serological testing including determination of the rheumatoid factor, antibodies to the cyclic citrullinated peptide and C-reactive protein. The activity of the inflammatory process was evaluated using the DAS28 index and the visual analogue scale for pain. The X-ray stage of RA was I-III according to Steinbrocker classification in all patients enrolled. The medicines for CHF treatment were comparable in the groups. The disease-modifying anti-rheumatic drug was methotrexate. Patients who did not receive methotrexate due to development of adverse effect and/or individual intolerance were administered 20mg leflunomide per day. Additionally, NSAIDs were used (enteral, parenteral, local application). Haematological, biochemical and instrumental tests were used. The data processing was performed via the STATISTICA 10.0 software; the paper presents statistically reliable results. The significance level was set at  $p < 0.05$ .

**Results.** As a result, logistic regression analysis revealed statistically significant associations between galectin-3 and the level of atrial natriuretic peptide ( $r=0.3$ ;  $\beta=0.36$ ;  $p=0.02$ ), triglycerides ( $r=0.3$ ;  $\beta=0.6$ ;  $p=0.04$ ), low-density lipoproteins ( $r=0.3$ ;  $\beta=0.2$ ;  $p=0.001$ ) and the glomerular filtration rate ( $r=0.5$ ;  $\beta=0.3$ ;  $p=0.01$ ).

**Conclusion.** The analysis has revealed data pointing to the possibility of heart failure compensation against the background of RA at the level of galectin-3 concentration of 17.6ng/ml or higher. The regression model attests to the association between the cytokine levels observed and the possible destabilisation of dyslipidaemia progression, kidney function and water-salt metabolism.

**Key words:** chronic heart failure, rheumatoid arthritis, comorbidity, galectin-3, prognostics.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Ankudinov AS, Kalyagin AN. Regression analysis of the interrelation between galectin-3 and factors aggravating chronic heart failure in patients with rheumatoid arthritis. *Siberian Medical Review*. 2021; (3):50-58. DOI: 10.20333/25000136-2021-3-50-58

## Введение

Коморбидность является независимым фактором риска летального исхода, существенно влияет на прогноз заболевания и жизни [1,2]. Изучение роли ассоциации системных аутоиммунных заболеваний, у пациентов с кардиологическими заболеваниями, на сегодняшний день является активно обсуждаемой темой, и представляет интерес для широкого круга специалистов. Актуальность данного явления вызвана несколькими причинами. В первую очередь, наблюдается рост продолжительности жизни населения, что приводит к увеличению абсолютного числа пациентов с данной ассоциацией, истинная распространенность которой на сегодняшний день не известна. Имеет значение недостаточная осведомленность о стратегии ведения таких пациентов врачами поликлинического звена, а также «узкими специалистами». Важно отметить социально-экономическую роль ассоциаций сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с системными аутоиммунными заболеваниями. С увеличением количества заболеваний у пациента, затраты на диагностику и лечение вырастают в значительной степени как для системы здравоохранения, так и для отдельно взятого пациента [2]. Сердечно-сосудистые заболевания являются лидирующей группой заболеваний, приводящей к стойкой нетрудоспособности и инвалидизации. Среди них отдельно стоит выделить хроническую сердечную недостаточность (ХСН) как исход ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертонической болезни (ГБ). По данным отечественных специалистов, численность больных с ХСН среди населения РФ составляет около 8 млн человек. Причем, речь идет только о пациентах с клинически подтвержденным диагнозом [3]. Закономерно утверждать, что изучение клинически-ассоциированных состояний при ХСН имеет выраженное актуальное значение. Одним из современных направлений в данной области является изучение влияния роли ревматических заболеваний на течение ССЗ. В большей степени речь идет об ассоциации с РА. Современные публикации по данной теме по большей части касаются влияния РА на течение и исход ССЗ в целом [4]. Наличие РА в ассоциациях с ССЗ считается дестабилизирующим фактором. В источниках литературы представлены данные о дестабилизации течения ГБ, атеросклероза и увеличении риска нежелательных сердечно-сосудистых событий [5].

По данным современных источников, значительный интерес представляет лабораторная (биохимическая) оценка течения сердечной недостаточности на

фоне РА, так как позволяет спрогнозировать изменения, которые потенциально могут привести к дестабилизации течения ХСН еще на ранних стадиях, до появления выраженных симптомов и выраженных структурных изменений миокарда.

Среди таких маркеров стоит выделить галектин-3 – белок, отвечающий за формирование фиброза, ремоделирования, в том числе миокарда. На сегодняшний день накоплен достаточный объем информации, указывающей на прямую взаимосвязь между повышенным уровнем галектина-3 в крови и неблагоприятным прогнозом как острой, так и хронической сердечной недостаточности [6,7]. В данной работе предпринята попытка использования галектина-3 с целью оценки возможных ассоциаций с факторами декомпенсации ХСН на фоне РА.

**Цель исследования:** выявить наиболее значимые факторы риска декомпенсации ХСН на фоне и провести регрессионный анализ с уровнем галектина-3.

## Материал и методы

В исследовании приняло участие 256 пациентов. Все участники – женщины. Сформированы две группы. Исследуемая группа – 134 пациента с ХСН с сохранной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка на фоне РА, и группа сравнения – 122 пациента с ХСН с сохранной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка без РА. Возраст сравниваемых групп составил  $60,6 \pm 4,7$  и  $59,3 \pm 5,6$  лет соответственно ( $p=0,8$ ). Распределение больных в зависимости от типа ХСН по ФВЛЖ представлено в таблице 1.

Диагноз сердечной недостаточности был подтвержден с помощью клинических рекомендаций общества специалистов по сердечно-сосудистой недостаточности, на основании симптомов, данных эхокардиографии и уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Функциональный класс ХСН, принявших участие в исследовании пациентов, I-II [8]. Длительность ХСН в сравниваемых группах составила  $6 \pm 2,7$  и  $6,6 \pm 3,5$  лет соответственно ( $p=0,912$ ).

Диагноз РА подтверждался при наличии суставного синдрома и также рентгенологических признаков РА. Рентгенологическая стадия РА, включенных в исследование пациентов, I-III по Штейнброкеру. Серологический тип РА выявлялся с помощью определения концентрации ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП). Активность воспалительного процесса оценивалась с помощью индекса DAS28. Медиана составила 5,1 (3;6). Медиана АЦЦП в группе ХСН и РА составила 172,9 (0;250,1) Ед/мл; РФ – 31,1 (0;192,2) МЕд/мл [9, 10].

Характеристика и объем принимаемой терапии по поводу ХСН в сравниваемых группах представлены в таблице 2.

Оценка приверженности (комплаентности) пациентов к принимаемой терапии определялась с помощью опросника Мориски-Грина (ММАС-8).

В группе пациентов с ХСН и РА базисным противовоспалительным препаратом для лечения РА являлся метотрексат. Доля пациентов, принимавших метотрексат в исследуемой группе, составила 101 пациент (75,2%). Средняя дозировка в неделю составила 12,5 (10; 20) мг/сутки. Также использовалась фолиевая кислота в средней дозировке 5 мг в неделю. Пациенты, не принимавшие метотрексат по причине развития побочных эффектов и/или индивидуальной непереносимости – 33 пациента (24,8%), принимали лефлуномид в дозировке 20 мг в сутки. Дополнительно применялись НПВП (энтерально, парентерально, местно). Пациенты с РА, не имевшие на момент включения в исследования базисной противовоспалительной терапии и/или принимавшие глюкокортикоидную терапию, были исключены из исследования.

Для выполнения поставленной цели оценивались результаты гематологического исследования: абсолютное количество и процентное содержание клеток пери-

ферической крови, скорость оседания эритроцитов. Биохимические исследования: определение концентрации NT-proBNP, галектин-3, С-реактивный белок (СРБ), ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

Предварительно при включение в исследование с пациентами проводилось индивидуальное консультирование согласно этическим принципам, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации пересмотра 2013 г.

Анализ полученного материала выполнялся на достаточном объеме наблюдений. Обработка проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0. Оценка характера распределения данных производилась с помощью теста Колмогорова – Смирнова.

Количественные данные, имеющие нормальное (Гауссово) распределение, были представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD). Статистическая значимость различий между изучаемыми группами в данном случае оценена с помощью t – критерия Стьюдента для независимых выборок.

Данные, имеющие признаки, отличающиеся от нормального, представлены в виде медиан (Me) с указанием первого (Q1) и третьего (Q3) квартиля. Статистическая значимость различий между изучаемыми

Таблица 1

**Распределение больных по типу ФВЛЖ**

Table 1

**Distribution of the patients according to the LVEF type**

Подгруппа РА	ХСН с РА (n=134)		ХСН без РА (n=122)		p
	n	%	n	%	
ХСНсФВ	19	14,2	17	15,6	0,061
ХСНпФВ	115	85,8	105	84,4	0,052

Примечание: ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (более 50%); ХСНпФВ – хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса (от 40 до 49%); оценка статистических различий проведена с помощью z – критерия.

Note: CHF-PEF – chronic heart failure with preserved ejection fraction (over 50%), CHF-mrEF – chronic heart failure with mid-range ejection fraction (40-49%); z-test was applied for assessment of statistical significance.

Таблица 2

**Анализ принимаемой терапии в отношении сердечной недостаточности**

Table 2

**Analysis of the therapy undergone in relation to heart failure**

Препарат	ХСН с РА (n=134)		ХСН без РА (n=122)		p
	n	%	n	%	
Диуретики (антагонисты альдостерона)	25	19,1	26	21,3	0,814
Бета-блокаторы	127	95,4	115	94,5	0,715
Ингибиторы АПФ / АРА	130	97,3	117	96,7	0,887
Дезагреганты (ацетилсалициловая кислота/аналоги)	111	83,2	98	81,1	0,913
Статины	126	94,4	108	89,1	0,423
Нитраты	4	3,1	2	3,1	0,061

Примечание: оценка статистических различий проведена с помощью z – критерия.

Note: z-test was applied for assessment of statistical significance.

группами в данном случае оценена с помощью критерия Манна – Уитни.

Оценка достоверности отличий относительных величин производилась с помощью z-критерия в программе BioStat (AnalystSoft).

Для установления наличия и силы взаимосвязи и ее характеристики двух и более признаков использовался метод логистического регрессионного анализа [11].

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ морфофункциональных параметров миокарда представлен в таблице 3. Стандартные клинические лабораторные параметры обследуемых пациентов представлены в таблице 4.

Таблица 3

### Анализ морфофункциональных параметров миокарда

Table 3

#### Analysis of morphological parameters of the myocardium

Параметры	Группы		p
	ХСН с РА (n=134)	ХСН без РА (n=122)	
КДР, мм, M±SD	4,9±0,4	4,8±0,4	0,413
КСР, мм, M±SD	3,5±0,5	3,3±0,6	0,225
ЗСЛЖ, мм, M±SD	1,1±0,5	1,1±0,1	0,765
МЖП, мм, M±SD	1,1±0,1	1,6±0,1	0,442
ИММЛЖ, г, M±SD	149,1±16,6	149,5±21,5	0,923
ФВЛЖ, %, M±SD	44,6±6,4	43,06±8,6	0,745
Е/А, M±SD	1,2±0,1	1,2±0,1	0,689
NT-proBNP, пг/мл, Me (Q1; Q2)	306,7 (225,3;391,8)	488,7 (355,1; 638,2)	0,022

Примечание: КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, Е/А – соотношение параметров трансмитрального потока, NT-proBNP – предсердный натрийуретический пептид.

Note: ESD – end-systolic dimension, EDD – end-diastolic dimension, PWLV – posterior wall of the left ventricle, IVS – interventricular septum, LVMMI – left ventricular myocardial mass index, LVEF – left ventricular ejection fraction, E/A – the ratio between the transmitral flow parameters, NT-proBNP – atrial natriuretic peptide.

Таблица 4

### Сравнительный анализ клинико-лабораторных параметров

Table 4

#### Comparative analysis of clinical and laboratory parameters

Параметры	Группы		p
	ХСН с РА (n=134)	ХСН без РА (n=122)	
СОЭ (мм/час), M±SD	34,7±14,8	9,1±3,3	0,001
Глюкоза (ммоль/л), M±SD	5,1±0,7	6±1,2	0,311
Общий белок (г/л), M±SD	69,6±11,1	67,6±6,1	0,061
ОХ, ммоль/л, M±SD	5,6±2,2	4,4±0,9	0,041
ТГ, ммоль/л, M±SD	4,04±0,01	1,5±0,7	0,001
ХС-ЛПНП, ммоль/л, M±SD	3,4±1,1	2,5±0,8	0,044
ХС-ЛПВП, ммоль/л, M±SD	2,4±0,1	1,3±0,2	0,033
Креатинин (мкмоль/л), M±SD	72,5±21,1	88,3±18,5	0,001
СКФ (мл/мин/1,73м <sup>2</sup> ), M±SD	73,1±14,2	80,6±14,5	0,001
САД, мм рт.ст., Me (Q1; Q3)	144 (115–169)	135 (114–145)	0,044
ДАД, мм.рт.ст., Me (Q1; Q3)	68 (69–89)	80 (71–90)	0,029
СРБ, мг/л	56,1±14,4	2,1±0,3	0,001

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС – ЛПНП – холестерин – липопротеиды низкой плотности, ХС – ЛПВП – холестерин – липопротеиды высокой плотности, КА – коэффициент атерогенности, СКФ – скорость оседания эритроцитов, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Note: ESR – erythrocyte sedimentation rate, TC – total cholesterol, TG – triglycerides, LDLC – low-density lipoprotein cholesterol, HDLC – high-density lipoprotein cholesterol, AI – atherogenic index, GFR – glomerular filtration rate, SAP – systolic arterial pressure, DAP – diastolic arterial pressure.

В результате сравнительного анализа не было получено статистически значимых различий в изучаемых параметрах за исключением уровней NT-proBNP с преобладанием значения в группе пациентов с ХСН без РА, учитывая, что все пациенты обеих групп сопоставлены по частоте выявления симптомов ХСН и ФК, а также принимаемой терапии. Возможно, полученные результаты связаны с длительным приемом метотрексата, который по некоторым данным, может оказывать положительное влияние на морфофункциональные параметры миокарда.

Выявлены статистически значимые различия в уровнях СОЭ, параметрах липидограммы, креатинина, СКФ, а также уровнях артериального давления.

Сравнительный анализ серологических вариантов РА у пациентов в группе ХСН и РА представлен в таблице 5.

Для более детальной оценки влияния аутоиммунного системного воспаления на риск возможной декомпенсации сердечной недостаточности проведен сравнительный анализ уровней галектина-3 между обследуемыми группами пациентов. Результаты представлены на рисунке 1.

Получены статистически значимые различия в уровнях галектина-3 ( $p=0,004$ ).

На следующем этапе работе в обеих группах проанализирована встречаемость факторов риска, которые, по данным современных клинических рекомендаций, могут привести к декомпенсации течения сердечной недостаточности. Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 5

**Серологическая характеристика ревматоидного артрита**

Table 5

**Serological characteristic of rheumatoid arthritis**

Параметр	ХСН и РА (n=134)		
	Позитивный	Негативный	p
АЦЦП, Ед/мл, Ме (Q1;Q3)	81 (108,5%)	22 (16,4)	0,013
РФ, МЕд/мл, Ме (Q1;Q3)	16 (11,9%)	14 (10,4)	0,027

Примечание: АЦЦП - антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РФ - ревматоидный фактор, DAS28 - индекс активности воспаления, ВАШ - визуально-аналоговая шкала боли.

Note: ACPA - anti-citrullinated protein antibody, RF - rheumatoid factor, DAS28 - inflammatory activity index, VAS - visual analogue scale for pain.

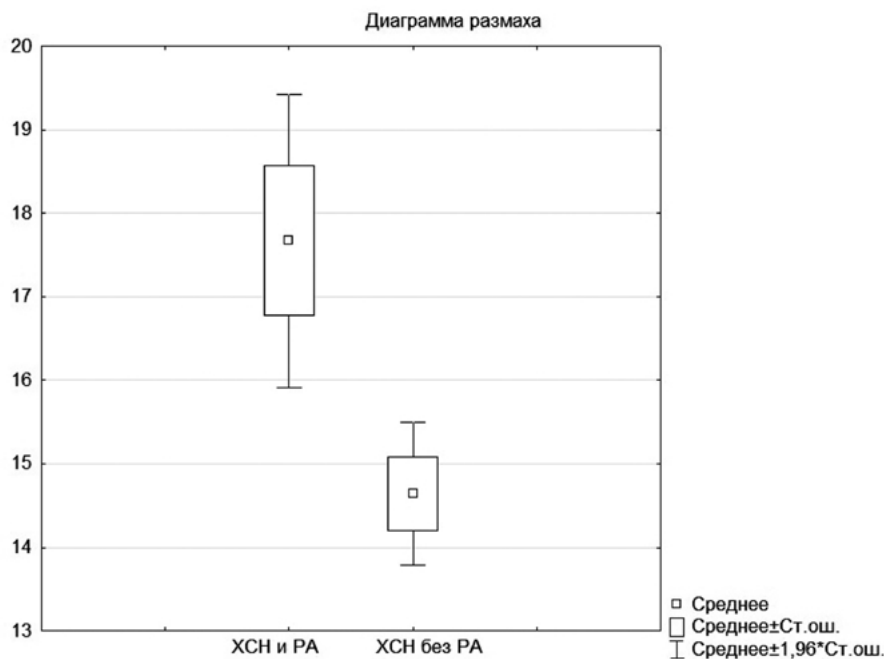


Рисунок 1. Сравнительный анализ галектина-3, нг/мл.  
Figure 1. Comparative analysis of galectin-3, ng/ml.

В группе ХСН и РА выявлено статистически значимое преобладание встречаемости таких факторов риска как прием НПВП, дислипидемия, а также пациентов с недостигнутыми целевыми уровнями АД по сравнению с пациентами без РА. В группе ХСН и РА обнаружено статистически значимо меньший уровень СКФ по сравнению с пациентами без РА.

На заключительном этапе работы проведен логистический регрессионный анализ с ранее выявленными факторами риска декомпенсации ХСН с уровнями галектина-3 в группе с РА (табл. 7).

В результате анализа получены данные, указывающие на взаимосвязь таких факторов риска как прием НПВП, недостигнутые целевые значения АД ( $\geq 140/90$  мм рт.ст.), снижение СКФ  $< 90$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и нарушением липидного обмена. Так как данные факторы у определенной доли пациентов с ХСН и РА встречались одновременно (51,4%), проведен анализ их ассоциации данных с галектином-3 с целью определения его среднего значения в регрессионной модели. Результат представлен на рисунке 2.

Таблица 6

**Анализ частоты встречаемости факторов декомпенсации ХСН**

Table 6

**Analysis of the occurrence rate of CHF decompensation**

Факторы риска декомпенсации ХСН	ХСН с РА (n=134)		ХСН без РА (n=122)		p
	n	%	n	%	
Пожилыи возраст (60-74, лет)	34	25,1	21	17,8	0,044
Низкая комплаентность к терапии сердечной недостаточности (менее 6-и баллов по опроснику MMAS-8)	0	0	0	0	-
Прием лекарственных препаратов, ухудшающих течение ХСН (НПВП)	127	95,4	0	0	<0,001
Достижение целевых уровней АД $\leq 140/90$ мм рт.ст.	56	42,9	111	90,7	0,021
СКФ $< 90$ мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	33	32,8	14	11,9	0,034
ФВЛЖ $\leq 49$ %	115	86,4	105	86,5	0,058
Дислипидемия	69	51,4	34	28,6	0,047

Примечание - НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, АД – артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СД – сахарный диабет. Оценка статистических различий проведена с помощью z – критерия.

Note: NSAIDs are non-steroidal anti-inflammatory drugs, BP is blood pressure, GFR is glomerular filtration rate, LVEF is left ventricular ejection fraction, DM is diabetes mellitus. Statistical differences were assessed using the z-test.

Таблица 7

**Логистический регрессионный анализ факторов риска декомпенсации**

Table 7

**Logistic regression analysis of decompensation risk factors**

	n	r	Beta	p-уровень Beta	Стандартная ошибка оценки модели
Пожилыи возраст					
Галектин-3, нг/мл	34	0,2	0,16	0,067	0,4
Прием НПВП					
Галектин-3, нг/мл	127	0,2	0,21	0,078	0,7
АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.					
Галектин-3, нг/мл	56	0,3	0,45	0,04	0,09
СКФ мл/мин/1,73м <sup>2</sup>					
Галектин-3, нг/мл	33	0,4	0,23	0,001	0,07
Дислипидемия					
Галектин-3, нг/мл	69	0,1	0,14	0,008	0,2

Примечание - НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, АД – артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Note: NSAIDs are non-steroidal anti-inflammatory drugs, BP is blood pressure, GFR is the glomerular filtration rate.

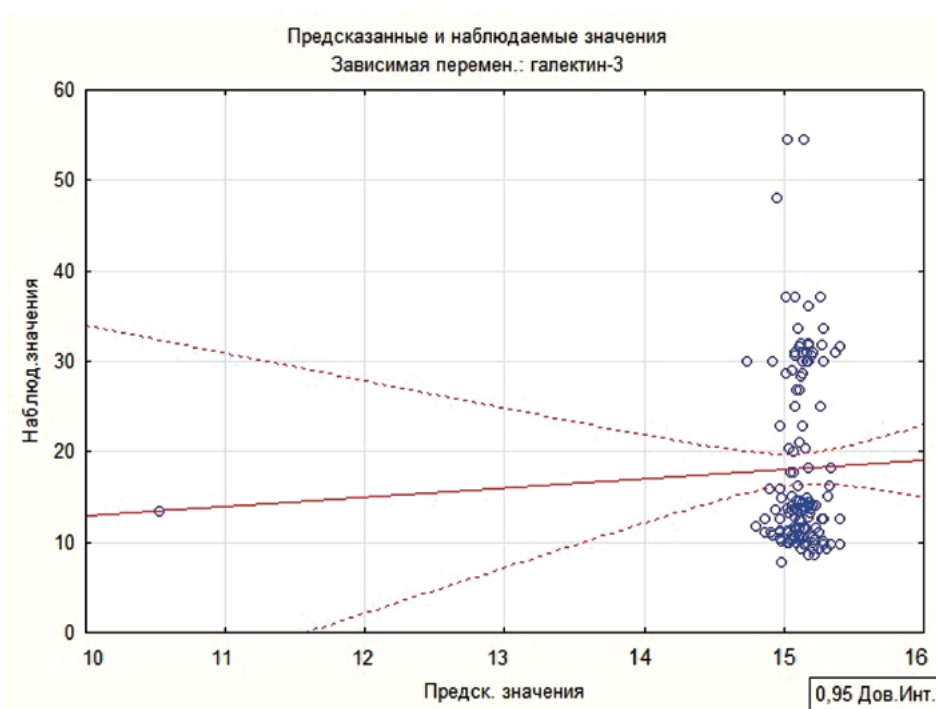


Рисунок 2. Оценка взаимосвязи факторов риска и галектина-3.  
Figure 2. Assessment of the interrelation between the risk factors and galectin-3.

Между обследуемыми значениями выявлена статистически значимая ассоциация ( $r=0,2$ ;  $r^2=0,1$ ;  $\beta=0,1$ ; стандартная ошибка оценки модели= $0,04$ ;  $p=0,002$ ). Среднее значение для уровня галектина-3 в данной модели составило  $15 \pm 1,7$  нг/мл.

#### Заключение

Влияние системного аутоиммунного воспаления на течение ХСН на сегодняшний день активно изучается. В современных публикациях обсуждаются изменения в морфофункциональных параметрах миокарда, ремодулировании миокарда, показателях липидограммы, изменения почечной функции на фоне воспалительного процесса [12-14]. Для пациентов, страдающих ХСН, с сохранной и пограничной фракцией выброса, одним из актуальных направлений в оценке тяжести течения сердечной недостаточности является использование иммуномодулирующих цитокинов. По мнению исследователей, у пациентов, с низким ФК ХСН, не имеющих тяжелых структурных изменений миокарда, а также ярко выраженной клиники, одним из возможных методов оценки эффективности проводимой терапии и прогнозирования риска декомпенсации, может быть использование иммуномодулирующих цитокинов.

В данной работе нами был использован галектин-3. На сегодняшний день в современной литературе накоплено значительное количество информации о применении данного цитокина у пациентов страдающих сердечной недостаточностью. По данным Y. Qiu Sheng et al., прогностическое неблагоприятное значение галектина-3, при котором наблюдаются более выраженные морфофункциональные изменения

миокарда и повышается риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, составляет 17,8 нг/мл и выше [15]. Как правило, в подобных исследованиях речь идет о пациентах с выраженными морфофункциональными изменениями и высокими значениями натрийуретических пептидов. Также в источниках есть информация о возможности использования данного белка в качестве маркера эффективности лечения РА [16]. Описаны наблюдения о повышении уровня галектина-3 при наличии положительного титра антител к циклическому цитруллиновому пептиду: 4,2 мкг/мл (3,6; 6,1) против 3,8 мкг/мл (3,0; 4,8);  $p < 0,01$  в группе контроля [17]. Однако нами не было обнаружено работ, посвященных оценке возможностей галектина-3 у пациентов с ХСН с сохранной и/или промежуточной ФВЛЖ на фоне РА, в оценке тяжести сердечной недостаточности, также для прогнозирования данного заболевания.

В проведенном исследовании, у пациентов с ХСН на фоне РА выявлено статистически значимое преобладание случаев пациентов в возрасте старше 60 лет, дислипидемии, сниженный уровень СКФ по сравнению с пациентами без РА. Также стоит отметить, что согласно клиническим рекомендациям, для пациентов данной возрастной группы целевое значение САД должно быть менее 140 мм рт.ст. [18]. Однако результаты проведенного исследования указывают на преобладание значения САД свыше 140 мм.рт.ст. в группе ХСН и РА, что можно рассматривать как повод для коррекции проводимой антигипертензивной терапии.

При сравнительном анализе уровня галектина-3 выявлено статистически значимое преобладание зна-

чения в группе ХСН и РА. Галектин-3 – иммуномодулирующий цитокин, который в отношении пациентов с ХСН выступает в роли маркера фиброза миокарда. С учетом наличия системного воспалительного аутоиммунного процесса, можно предположить, что в группе пациентов с ХСН и РА возможен повышенный риск декомпенсации сердечной недостаточности. В пользу данной гипотезы также указывают найденные с помощью регрессионного анализа статистически значимые ассоциации галектина-3 с факторами декомпенсации сердечной недостаточности.

Обнаружена ассоциация галектина-3 с такими факторами риска как недостигнутые целевые значения АД, снижение уровня СКФ и дислипидемии.

У пациентов с ХСН и РА наблюдаются выраженные изменения в показателях липидограммы по отношению к пациентам без РА. Несмотря на то, что назначение статинов и контроль липидограммы не являются первостепенными задачами в лечении пациентов с ХСН, учитывая патогенетическую связь воспаления и эндотелиальной дисфункции, а также обнаруженную ассоциацию галектина-3 с ХС-ЛПНП и ТГ, по нашему мнению, данный фактор также должен учитываться при оценке риска декомпенсации сердечной недостаточности.

У 51,4% пациентов с ХСН и РА логистический регрессионный анализ выявил статистически значимую ассоциацию сочетания недостигнутого целевого значения АД, снижение уровня СКФ и дислипидемии с повышением уровня галектина-3. Стоит отметить, что среднее значение галектина-3, при котором наблюдалось наличие данной ассоциации, составило 15,4 нг/мл. Данное значение на 13,4 % меньше по сравнению общепринятым значением галектина-3 – 17,8 нг/мл, которое, по мнению специалистов, сопряжено с неблагоприятным прогнозом для пациентов с сердечной недостаточностью. Полученная модель указывает на то, что при увеличении значения галектина-3 уже с 15,4 нг/мл у пациентов с ХСН и РА имеется более высокий риск развития декомпенсации ХСН по сравнению с пациентами без РА. Однако стоит учитывать, что данная модель получена на одномоментном срезе и является лишь гипотезой. Для ее подтверждения необходимо проведение дополнительных проспективных исследований.

### Литература / References

1. Оганов РГ, Денисов ИН, Симаненков ВИ. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017; 16(6): 5-56. [Oganov RG, Denisov IN, Simanenkova VI. Comorbidities in practice. *Clinical Cardiovascular Therapy and Prevention Journal*. 2017; 16(6): 5-56. (In Russian)] DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56
2. Верткин АЛ. Коморбидный пациент. Руководство для практических врачей. М.: Эксмо; 2015. 84 с. [Vertkin AL. Comorbid patient. Guide for practical doctors. Moscow: Eksmo; 2015. 84 p. (In Russian)]

3. Фомин ИВ. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016; (8): 7-13. [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016; (8):7-13. (In Russian)] DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13

4. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitis GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic disease. *Nature Reviews Rheumatology*. 2015; 11 (12): 693-704. DOI:10.1038/nrrheum.2015.112

5. Prasad M, Hermann J, Gabriel SE. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic diseases. *Nature Reviews Cardiology*. 2015; 12 (3): 168-176. DOI:10.1038/nrcardio.2014.206

6. Van Kimmenade RR, Januzzi JL, Ellinor PT, Sharma UC. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 48 (6):1217-24. DOI:10.1016/j.jacc.2006.03.061

7. Lok DJ, van der Meer P, de la Porte PW, Lipsic E. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clinical Research in Cardiology*. 2010; 99 (5):323-8. DOI: 10.1007/s00392-010-0125-y

8. Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, Васюк ЮА, Гарганеева АА, Гендлин ГЕ, Глезер МГ, Готье СВ. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018; 58 (6s): 8-158. [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Vasyuk YuA, Garganeeva AA, Gendlin GE, Glezer MG, Gotye SV. Clinical recommendations OSSH – RKO – RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiology*. 2018; 58 (6s): 8-158. (In Russian)] DOI: 10.18087/cardio.2475

9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Fanovits J, Felson DT. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010; (69): 1580-1588. DOI: 10.1136/ard.2010.138461

10. Насонов ЕЛ. Ревматология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464с. [Nasonov EL. Rheumatology. Clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russian)]

11. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA (3-е издание). Медиа Сфера; 2006. 305с. [Rebrova OU. Statistical analysis of medical data. The use of the STATISTICA software package (3rd edition). Media Sphere; 2006. 305p. (In Russian)]

12. Glezeva N, Baugh JA. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. *Heart Failure Reviews*. 2014; 19 (5): 681-694. DOI: 10.1007/s10741-013-9405-8



13. Logstrup BB, Masic D, Laurbjerg TB. Left ventricular function at two-year follow-up in treatment-naive rheumatoid arthritis patients is associated with anti-cyclic citrullinated peptide antibody status: a cohort study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2017; 46 (6):432-40. DOI: 10.1080/03009742.2016.1249941

14. Targońska-Stepniak B, Biskup M, Biskup W, Majdan M. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis patients with low disease activity. *Clinical Rheumatology*. 2019; 38 (4): 1131-1137. DOI: 10.1007/s10067-018-4369-7

15. Qiu Sheng Y, Bing S, Lan D, Lei B. Comparative study of galectin-3 and B-type natriuretic peptide as bio-markers for the diagnosis of heart failure. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2014; 11 (1): 79-82. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5411.2014.01.014

16. Xie Q, Ni M, Wang SC. Galectin-3, a potential therapeutic target for rheumatoid arthritis? *Scandinavian Journal of Immunology*. 2018; 87 (2): 108. DOI: 10.1111/sji.12631

17. Issa SF, Christensen AF, Lindegaard HM, Hetland ML. Galectin-3 is Persistently Increased in Early Rheumatoid Arthritis (RA) and Associates with Anti-CCP

Seropositivity and MRI Bone Lesions, While Early Fibrosis Markers Correlate with Disease Activity. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2017; 86(6):471-478. DOI: 10.1111/sji.12619

### Сведения об авторах

Анкудинов Андрей Сергеевич, к.м.н., доцент, Иркутский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1; тел. +7(3952)229933; e-mail: andruhin.box@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5188-7997>

Калягин Алексей Николаевич, д.м.н., профессор, Иркутский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1; тел. +7(3952)708661; e-mail: akalagin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>

### Author information

Andrew S. Ankudinov, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Irkutsk State Medical University; Address: 1, Krasnogo Vosstania Str., Irkutsk, Russian Federation 664003; Phone +7(3952)229933; e-mail: andruhin.box@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5188-7997>

Aleksey N. Kalyagin, Dr.Med.Sci., Professor, Irkutsk State Medical University; Address: 1, Krasnogo Vosstania Str., Irkutsk, Russian Federation 664003; Phone +7(3952)708661; e-mail: akalagin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>

Дата поступления: 22.04.2021

Дата рецензирования: 23.05.2021

Принята к печати: 31.05.2021

Received 24 April 2021

Revision Received 23 May 2021

Accepted 31 May 2021