

## СОДЕРЖАНИЕ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА И ГАЛЕКТИНА-3 В КРОВИ БОЛЬНЫХ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И БЕЗ НЕЕ

В. И. БЕРЕЗНЯКОВ, проф. А. Н. КОРЖ

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина*

**Определено содержание биомаркеров — прокальцитонина и галектина-3 в крови пациентов с внебольничной пневмонией с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и без нее. Прокальцитонин используют для оценки вероятности бактериальной активности и обоснования для назначения антибиотиков, а галектин-3 — для прогнозирования исходов у больных ХСН. Отмечено, что концентрация галектина-3 в плазме крови больных не коррелирует с функциональным классом ХСН.**

*Ключевые слова: внебольничная пневмония, хроническая сердечная недостаточность, прокальцитонин, галектин-3.*

В настоящее время определение содержания прокальцитонина (ПКТ) — промежуточного продукта синтеза кальцитонина — используется для оценки вероятности бактериальной инфекции, а также для обоснования показаний к назначению антибиотиков. Измерение концентрации ПКТ позволяет отличить сепсис и тяжелую бактериальную инфекцию от вирусной инфекции и неинфекционного воспаления [1]. Уровни ПКТ коррелируют также с тяжестью бактериальной инфекции. У здоровых людей содержание ПКТ в крови < 0,05 нг/мл, в то время как величины > 0,5 нг/мл обычно регистрируются у больных с тяжелыми бактериальными инфекциями [2]. Согласно имеющимся в литературе данным, при нетяжелых внебольничных пневмониях (ВП) концентрация ПКТ варьирует в пределах 0,18–0,33 нг/мл и более [3, 4].

Наличие сопутствующих болезней нередко затрудняет своевременную диагностику острых инфекций. Например, жалобы на одышку являются частой причиной обращения за медицинской помощью как при заболевании пневмонией, так и в случае дестабилизации хронической сердечной недостаточности (ХСН). Наличие ХСН значительно (почти в 2 раза) повышает риск госпитализации по поводу ВП [3]. В свою очередь, ВП является одной из частых причин дестабилизации ХСН [4].

Одним из современных методов прогнозирования исходов ХСН является определение плазменных концентраций галектина-3 (Гал-3) [5]. Установлено, что тяжесть симптомов, декомпенсация и стандартное лечение ХСН не влияют на содержание Гал-3 [6]. Более того, концентрации Гал-3 у больных с ХСН остаются стабильными на протяжении 6-месячного периода, поэтому повторные измерения этого биомаркера не повышают его предсказательную ценность [5]. Вместе с тем

влияние различных сопутствующих заболеваний на содержание Гал-3 в крови у пациентов с ХСН остается неизученным. В отдельных публикациях сообщается об изменениях концентраций Гал-3 у больных с коморбидными состояниями. Высокая экспрессия Гал-3 в легких побуждает изучить изменения этого биомаркера у больных с сочетанием ХСН и ВП.

Цель исследования — сравнительный анализ содержания ПКТ и Гал-3 в крови пациентов с нетяжелыми ВП как с сопутствующей ХСН, так и без нее.

Работа выполнена в терапевтическом отделении Харьковской городской клинической больницы № 25. ВП диагностировали в соответствии с действующим Протоколом оказания медицинской помощи больным с негоспитальной и нозокомиальной (госпитальной) пневмонией у взрослых лиц: этиология, патогенез, классификация, диагностика, антибактериальная терапия (приказ МЗ Украины от 19.03.2007 г. № 128) [7]. Диагноз ХСН устанавливали с использованием рекомендаций Украинского общества кардиологов (2008–2011 гг.) и действующего Протокола оказания помощи больным с хронической сердечной недостаточностью (приказ МЗ Украины от 03.07.2006 г. № 436) [8]. У большинства больных с коморбидной патологией измеряли плазменную концентрацию мозгового натрийуретического пептида и во всех случаях было подтверждено наличие ХСН. Стадию ХСН определяли по классификации Василенко — Стражеско, функциональный класс (ФК) — по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (1964).

Критерии исключения из исследования: тяжелая ВП (в связи с необходимостью госпитализации пациентов в отделения реанимации и интенсивной терапии), пороки сердца, дилатационная

и гипертрофическая кардиомиопатии, ХСН I и IV ФК, лица молодого возраста.

Под наблюдением находились 139 больных, из них 109 пациентов с ВП и сопутствующей ХСН (1-я группа) и 30 — с изолированной ВП (2-я группа). Содержание ПКТ определяли в плазме крови пациентов при поступлении методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реактивов «RayBio® Human Procalcitonin ELISA Kit» производства фирмы «RayBiotech, Inc» (США), содержание Гал-3 — наборов реактивов «Human Galectin-3 Platinum ELISA» производства компании «eBioscience» (Австрия).

Результаты исследования представлены в таблице.

#### Характеристика обследованных больных и содержание биомаркеров в их крови

Показатель	Группы	
	1-я, n = 109	2-я, n = 30
Средний возраст, лет (M±m)	68,0±0,7	60,6±0,8
Мужчины, n (%)	61 (56%)	12 (40%)
Женщины, n (%)	48 (44%)	18 (60%)
NTpro-BNP, пг/мл (M±m, n)	1235,03±177	—
Стадии ХСН:		
I, n (%)	41 (37,6%)*	0
IIA, n (%)	68 (62,4%)*	0
Функциональный класс ХСН:		
II, n (%)	78 (71,6%)*	0
III, n (%)	31 (28,4%)*	0
Прокальцитонин, нг/мл (M±m)	0,41±0,03*	0,25±0,02
Галектин-3, нг/мл (M±m)	34,15±2,01*	19,70±2,62

\*  $p_{1-2} < 0,05$

Содержание ПКТ и Гал-3 в крови больных ВП с сопутствующей ХСН II и III ФК не различалось. Корреляционные связи между уровнями ПКТ, Гал-3 и ФК ХСН также отсутствовали.

У больных ВП в сочетании с ХСН плазменная концентрация ПКТ статистически значимо превышала его содержание у пациентов с изолированной ВП. Это повышение можно объяснить кишечной транслокацией бактерий при ХСН [9]. В ряде исследований содержание ПКТ у больных с ХСН превышало таковое у здоровых людей [10–13]. В свою очередь, плазменные концентрации ПКТ у пациентов с инфекционными заболеваниями и сопутствующей ХСН оказались выше, чем у лиц с изолированной инфекцией (без ХСН) и у больных с изолированной ХСН (без инфекции) [11]. Полученные нами данные подтверждают повышение содержания ПКТ в плазме крови у больных ВП при наличии сопутствующей ХСН (по

сравнению с изолированной ВП). Следовательно, у пациентов с ВП при интерпретации результатов определения концентрации ПКТ (тяжесть инфекции, потребность в проведении антибактериальной терапии) следует учитывать наличие или отсутствие у них ХСН.

Однако при нетяжелых пневмониях как среднее значение ПКТ, так и индивидуальные величины остаются в пределах значений, рекомендуемых для назначения антибиотиков. Можно полагать, что определение ПКТ в динамике у больных с нетяжелой ВП и сопутствующей ХСН будет более полезным для решения вопроса не столько о целесообразности, сколько о продолжительности антибактериальной терапии.

Галектины относятся к семейству лектинов, содержат домен распознавания углеводов и связываются с гликоконъюгатами, содержащими N-ацетиллактозамин. Различают три типа галектинов: прототипические, тандемные и химерические, причем Гал-3 — это единственный известный галектин химерического типа с молекулярной массой 29–35 КДа. Подобно другим галектинам Гал-3 локализуется преимущественно в цитоплазме и изредка — в клеточном ядре и митохондриях. Когда Гал-3 секретируется во внеклеточное пространство, то вступает во взаимодействие с рецепторами поверхности клетки и гликопротеинами, инициируя трансмембранные сигнальные пути для обеспечения различных клеточных функций.

Гал-3 играет важную роль во многих биологических процессах и при многих заболеваниях, в частности, он принимает участие в формировании ХСН, стимулируя пролиферацию фибробластов, отложение коллагена и дисфункцию желудочков. Ремоделирование миокарда является одним из основных компонентов развития ХСН. Имунные клетки рекрутируются в миокард при острым и хроническом повреждении, а также с возрастом. Гал-3 вырабатывается активированными макрофагами и высвобождается в миокард посредством паракринного эффекта, где связывается с фибробластами сердечной мышцы, стимулирует пролиферацию миофибробластов и отложение проколлагена-1 во внеклеточном матриксе и, таким образом, непосредственно участвует в формировании фиброза миокарда.

При ХСН Гал-3 рассматривается в качестве биомаркера фиброза и воспаления. В недавнем обновлении рекомендаций Американского колледжа кардиологов (ACC) и Американской ассоциации сердца (AHA) по сердечной недостаточности (СН) измерению Гал-3 с целью стратификации риска и прогнозирования исходов у больных СН стадий C — D присвоен класс рекомендаций IIb при острой декомпенсации СН (уровень доказательств A) и ХСН (уровень доказательств B).

В субанализах исследований у больных с ХСН (DEAL-HF, COACH, PRIDE и PREVENT) установлено, что повышенные уровни Гал-3 ассоциируются с увеличением возраста [14–18], женским

полом [12, 15], дисфункцією почек (установленої на основі вимірювань швидкості клубочкової фільтрації) [14, 15, 17, 18], серцево-судинними факторами ризику (фібриляція предсердь, гіпертензія, дисліпідемія і ожирення) і підвищеною концентрацією NT-proBNP [14–18]. Гал-3 остається незалежним прогностическим маркером після корекції по віку, полу і концентрації NT-proBNP [15, 18], хоча деяка частина його прогностическої потужності опосередується функцією почек [16]. Прогностическа значимість Гал-3, по даним субаналізів досліджень PRIDE і SOACH, перевищала такову натрійуретического пептида [14, 16]. Отримані також дані про синергізм між прогностическою значимістю обох біомаркерів [18]. В відміння від NT-proBNP, концентрації Гал-3 у хворих з ХСН остаються стабільними на протязі 6-місячного періоду [16].

В цілому дані численних досліджень підтверджують прогностическу значимість Гал-3 у амбулаторних хворих з систоліческою ХСН.

Поскольку концентрації Гал-3 підвищуються до виникнення явної ХСН, то передбачають, що цей біомаркер в майбутньому стане використовуватися для ідентифікації пацієнтів групи ризику розвитку ХСН. Одноразові вимірювання Гал-3 можуть використовуватися для передбачення повторних госпіталізацій по приводу ХСН.

В нашому дослідженні вміст Гал-3 в крові хворих з ВП і супутньої ХСН статистически значимо перевищало такове у хворих з ВП без ХСН, що підтверджує дані літератури про збільшення його концентрації у пацієнтів з ХСН [1–6]. Відсутність кореляційних зв'язів між концентрацією Гал-3 і ФК ХСН також збігається з результатами більшості зарубіжних досліджень [14–18].

Наблюдения за изменениями содержания Гал-3 в динамике не проводились, поскольку тяжесть симптомов ХСН, декомпенсация и стандартное лечение ХСН не влияют на концентрации Гал-3 и не могут использоваться для контроля над лечением [6].

#### Список литературы

1. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia / B. Muller, S. Harbarth, D. Stolz [et al.] // BMC Infect. Dis.— 2007.— Vol. 7.— P. 10.
2. Philipp S. Role of procalcitonin in managing adult patients with respiratory tract infections / S. Philipp, N. Devendra, L. Jeffrey // Chest.— 2012.— Vol. 141.— P. 1063–1073.
3. Chronic heart failure and risk of hospitalization with pneumonia: A population-based study / A. Mor, R.W. Thomsen, S.P. Ulrichsen [et al.] // Eur. J. Intern. Med.— 2013.— Vol. 24, № 4.— P. 349–353.
4. Дзяк Г. В. Стратифікація ризику пацієнтів з хроніческою серцевою недостаточністю: питання

Коморбидності / Г. В. Дзяк, А. А. Ханюков // Здоров'я України.— 2012.— № 3.— С. 22–23.

5. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction / R. A. de Boer, D. J. Lok, T. Jaarsma [et al.] // Ann. of Medicine.— 2011.— Vol. 43, № 1.— P. 60–68.

6. De Filippi C. R. Galectin-3 in heart failure — linking fibrosis, remodelling and progression / C. R. deFilippi, G. M. Felker // Eur. Cardiol.— 2010.— № 6.— P. 33–36.

7. Наказ МОЗ України від 19.03.2007 № 128 «Програма надання медичної допомоги хворим на негоспітальну та нозокоміальну (госпітальну) пневмонію у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія» [Електронний

як полагають, Гал-3 не являється специфічним для однієї групи захворювань і мало придатний для діагностических цілей [19]. Особливості дизайну нашого дослідження (відсутність контрольної групи здорових людей і групи осіб з ізольованою ХСН (без ВП)) не дозволяють судити про вираженість підвищення концентрації Гал-3 у хворих з коморбидною патологією. В однієму опублікованому дослідженні, де подібні порівняння проводились, медіана концентрації Гал-3 у хворих з ХСН перевищала такову у здорових людей приблизно в 1,5 рази, у пацієнтів з пневмонією — в 1,4 рази, при поєднанні ХСН з пневмонією — в 2,4 рази [20]. Отримані нами дані про співвідношення концентрацій Гал-3 у хворих з ВП з супутньою ХСН і без неї в цілому збігаються з опублікованими.

Ограничение исследования сроками пребывания больных в стационаре не позволяет судить о прогностической значимости Гал-3. На основании полученных нами данных можно предположить, что для адекватного прогнозирования у больных с ХСН определять уровни Гал-3 следует после разрешения пневмонии (острого инфекционного заболевания). Продолжительность периода времени, который должен пройти после выздоровления от ВП до возвращения концентрации Гал-3 к исходной (имевшей место до возникновения ВП), еще предстоит изучить.

В результате исследования были сделаны следующие выводы:

- вміст ПКТ в плазмі у хворих з ВП з супутньою ХСН перевищує такове у пацієнтів з ізольованою ВП і не пов'язано з ФК ХСН;
- при інтерпретації результатів визначення концентрації ПКТ у пацієнтів з ВП слід враховувати наявність або відсутність у них ХСН;
- плазменная концентрація Гал-3 у хворих з ВП з супутньою ХСН підвищена порівняно з пацієнтами з ВП без ХСН;
- вміст Гал-3 в плазмі крові не корелює з ФК ХСН.

- ресурс].— Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/porta/dn\\_20070319\\_128.html](http://www.moz.gov.ua/ua/porta/dn_20070319_128.html)
8. Наказ МОЗ України від 03.07.2006 № 436 «Протокол надання медичної допомоги хворим на хронічну серцеву недостатність» [Електронний ресурс].— Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/porta/dn\\_2006703\\_436.html](http://www.moz.gov.ua/ua/porta/dn_2006703_436.html)
  9. Nair G. B. Year in review 2013: critical care — respiratory infections / G. B. Nair, M. H. Niederman // Crit. Care.— 2014.— Vol. 18.— P. 572.
  10. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial / A. Maisel, S.-H. Neath, J. Landsberg [et al.] // Eur. J. Heart Fail.— 2012.— Vol. 14.— P. 278–86.
  11. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study / J. Niebauer, H.-D. Volk, M. Kemp [et al.] // Lancet.— 1999.— Vol. 353.— P. 1838–1842.
  12. Thirty and ninety days mortality predictive value of admission and in-hospital procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin testing in patients with dyspnea. Results from the VERYfing DYspnea trial / F. Travaglio, V. Russo, B. De Berardinis [et al.] // Am. J. Emerg. Med.— 2014.— Vol. 32.— P. 334–341.
  13. Procalcitonin testing for diagnosis and short-term prognosis in bacterial infection complicated by congestive heart failure: a multicenter analysis of 4,698 cases / W. Wang, X. Zhang, N. Ge [et al.] // Crit. Care.— 2014.— Vol. 18.— P. R4.
  14. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure / R. V. Shah, A. A. Chen-Tournoux, M. H. Picard [et al.] // Eur. J. Heart Fail.— 2010.— Vol. 12.— P. 826–832.
  15. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study / D. J. A. Lok, P. van der Meer, P. W. de la Porte [et al.] // Clin. Res. Cardiol.— 2010.— Vol. 99.— P. 323–328.
  16. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population / R. A. de Boer, D. J. van Veldhuisen, R. T. Gansevoort [et al.] // J. Intern. Med.— 2012.— Vol. 272.— P. 55–64.
  17. Clinical and prognostic value of galectin-3, a novel fibrosis-associated biomarker. Relation with clinical and biochemical correlates of heart failure / R. A. de Boer, D. Lok, J. L. Hillege [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol.— 2010.— Vol. 55, № 10A.— P. 243.
  18. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure / R. R. van Kimmenade, J. L. Januzzi, P. T. Ellinor [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol.— 2006.— Vol. 48.— P. 1217–1224.
  19. State of the art: newer biomarkers in heart failure / R. A. de Boer, L. B. Daniels, A. S. Maisel [et al.] // Eur. J. Heart Failure.— 2015.— Vol. 17, № 6.— P. 559–569.
  20. Association of the biomarkers soluble ST2, galectin-3 and growth-differentiation factor-15 with heart failure and other non-cardiac diseases / T. Mueller, I. Leitner, M. Egger [et al.] // Clin. Chim. Acta.— 2015.— Vol. 445.— P. 155–160.

## ВМІСТ ПРОКАЛЬЦИТОНІНУ І ГАЛЕКТИНУ-3 У КРОВІ ХВОРИХ ІЗ ПОЗАЛІКАРНЯНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ ІЗ СУПРОВІДНОЮ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ І БЕЗ НЕЇ

В. І. БЕРЕЗНЯКОВ, О. М. КОРЖ

Визначено вміст біомаркерів — прокальцитоніну і галектину-3 у крові пацієнтів із позалікарняною пневмонією та супровідною хронічною серцевою недостатністю (ХСН) і без неї. Прокальцитонін використовують для оцінки вірогідності бактеріальної активності й обґрунтування для призначення антибіотиків, а галектин-3 — для прогнозування результатів у хворих на ХСН. Відзначено, що концентрація галектину-3 у плазмі крові хворих не корелює із функціональним класом ХСН.

*Ключові слова:* позалікарняна пневмонія, хронічна серцева недостатність, прокальцитонін, галектин-3.

## THE CONTENT OF PROCALCITONIN AND GALECTIN-3 IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AND CONCOMITANT CHRONIC HEART FAILURE AND WITHOUT IT

V. I. BEREZNIAKOV, O. M. KORZH

The blood content of biomarkers, procalcitonin and galectin-3, in patients with community-acquired pneumonia with concomitant chronic heart failure and without it was determined. Procalcitonin is used to assess the likelihood of bacterial activity and substantiation of prescribing antibiotics, and galectin-3 to predict the outcomes in patients with chronic heart failure. It is noted that blood plasma galectin-3 concentration in patients did not correlate with the functional class of CHF.

*Key words:* community-acquired pneumonia, chronic heart failure, procalcitonin, galectin-3.

Поступила 06.10.2015