

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ УРОВНЯ ГАЛЕКТИНА-3 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

А.А. Снеткова*, Н.Ю. Тимофеева, В.С. Задионченко

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

В настоящее время все больше внимания уделяется поиску дополнительных маркеров хронической сердечной недостаточности (ХСН). Галектин-3, являясь маркером фиброза и воспаления, во многих исследованиях показал себя в качестве маркера ХСН, однако динамика его уровня у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2 типа изучена пока недостаточно.

Цель. Изучить диагностическую значимость определения плазменного уровня галектина-3, а также его взаимосвязь с эхокардиографическими (ЭХО-КГ) критериями у пациентов с ХСН в сочетании с СД 2 типа.

Материал и методы. В исследование включено 33 пациента с ХСН ишемического генеза (в анамнезе все пациенты перенесли инфаркт миокарда) в сочетании с СД 2 типа, разделенные соответственно фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), на группы – ХСН с сохраненной ФВ (СФВ) (ФВ \geq 50%) и ХСН со сниженной ФВ (ФВ $<$ 50%). К пациентам применялись общеклинические методы исследования, ЭХО-КГ с доплерографией, а также исследовался уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) и галектина-3.

Результаты. Средний уровень галектина-3 в плазме крови в группе больных ХСН с СФВ был значимо выше, чем в группе ХСН со сниженной ФВ ($p=0,007$). В группе ХСН с СФВ обнаружена положительная корреляция между уровнем галектина-3 и показателем диастолической функции ЛЖ E'/E' ($r=0,620$; $p=0,01$). Установлена значимая корреляция между уровнем галектина-3 и систолической функцией ЛЖ в группе со сниженной ФВ ($r=0,53$; $p<0,05$); в то время как в группе с СФВ корреляция была незначимой ($p=0,225$). В группе больных со сниженной ФВ выявлена отрицательная корреляция уровня галектина-3 с объемом левого предсердия ($r=-0,53$; $p<0,05$).

Заключение. Галектин-3 может рассматриваться в качестве диагностического маркера преимущественно у пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, галектин-3, диастолическая функция.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(2):139-143

Diagnostic value of galectin-3 level in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes

A.A. Snetkova*, N.Yu. Timofeeva, V.S. Zadionchenko

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

Currently, a greater emphasis is placed on the search for additional biomarkers of chronic heart failure (CHF). Galectin-3, a marker of fibrosis and inflammation, has shown himself as a biomarker of CHF in many studies, but the dynamics of its levels in patients with concomitant diabetes mellitus (DM) type 2 is not well-studied.

Aim. To identify diagnostic significance of galectin-3 plasma level evaluation and its correlations with echocardiographic criteria for patients with CHF and DM type 2.

Material and methods. The study included 33 patients with ischemic CHF (all patients had a history of myocardial infarction) and DM type 2. The patients were divided into two groups according to the left ventricle (LV) ejection fraction (EF): a group with CHF and preserved ejection fraction (PEF) (EF \geq 50%) and with CHF and reduced ejection fraction (EF $<$ 50%). Patients underwent clinical laboratory tests and Doppler echocardiography; moreover, the levels of brain natriuretic peptide (BNP) and galectin-3 were measured.

Results. The mean level of galectin-3 in blood plasma in the group with CHF and PEF was significantly higher than in the group with CHF and reduced EF ($p=0.007$). In the group with CHF and PEF a positive correlation between the level of galectin-3 and diastolic LV function E'/E' was found ($r=0.620$, $p=0.01$). A significant correlation between galectin-3 level and LV systolic function was stated in the group with reduced EF ($r=0.53$; $p<0.05$), while in the group with PEF, the correlation was not significant ($p=0.225$). In the group of patients with reduced EF a negative correlation between galectin-3 and the volume of left atrium was revealed ($r=-0.53$; $p<0.05$).

Conclusion. Galectin-3 can be used as a diagnostic biomarker primarily in patients with CHF and PEF.

Key words: chronic heart failure, diabetes mellitus type 2, galectin-3, diastolic function.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(2):139-143

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): anichkaz@mail.ru

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является глобальной пандемией, затрагивающей около 26 млн. человек в западном мире, результатом чего является более 1 млн. госпитализаций в год [1]. Ее распространенность резко возрастает с 1% у 40-летних до 10% среди пациентов в возрасте старше 75 лет [2]. Как было показано, 40-70% пациентов с ХСН имеют сохраненную фракцию выброса (СФВ) [3-5].

У больных ХСН с СФВ сахарный диабет (СД) 2 типа и фибрилляция предсердий (ФП) встречаются с

высокой частотой [6]. Также хорошо известно, что прогноз у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) при наличии СД хуже [7, 8].

Несмотря на достижения в лекарственной терапии, результаты лечения пациентов с клинически выраженной ХСН остаются неудовлетворительными. На фоне оптимально подобранной терапии 5-летняя смертность в данной группе пациентов остается на уровне 50%. Поэтому ранняя диагностика и своевременное лечение играют очень важную роль в увеличении продолжительности жизни и улучшении ее качества [2].

В последние годы уже практически рутинно для биохимической диагностики ХСН используются мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), которые являются нейрогормонами, секретируемыми желудочками сердца [9].

Сведения об авторах:

Снеткова Анна Александровна – аспирант кафедры поликлинической терапии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Тимофеева Наталья Юрьевна – к.м.н., доцент той же кафедры

Задионченко Владимир Семенович – д.м.н., профессор той же кафедры, заслуженный деятель науки РФ

В настоящее время активно изучаются возможности получения дополнительной информации о наличии ХСН при исследовании биомаркера галектина-3, который представляет собой растворимый β -галактозид из семейства лектинов. До 2006 г. в основном изучалась его роль в системной пролиферации, метастазировании и прогрессировании опухолей [10]. Позже была показана возможность использования галектина-3 в качестве биомаркера для диагностики и прогноза ХСН [11].

Целью нашей работы явилось определение корреляции уровней BNP и галектина-3 с показателями диастолической и систолической функции у пациентов с ХСН и СД 2 типа.

Материал и методы

В исследование включено 33 амбулаторных пациента с ХСН 2-3 ФК (NYHA), перенесшие в анамнезе инфаркт миокарда, с СД 2 типа

Критериями исключения из исследования являлись острая сердечная недостаточность; острый коронарный синдром, сахарный диабет 1 типа, хроническая почечная недостаточность в конечной стадии, выраженные клапанные стенозы, хроническое легочное сердце, новообразования, возраст выше 80 лет.

Соответственно ФВ левого желудочка (ЛЖ) пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу (n=17) были включены пациенты с ХСН ишемического генеза с СФВ (ФВ \geq 50%), во вторую группу (n=16) были включены пациенты с ХСН ишемического генеза со сниженной ФВ (ФВ < 50%).

Все пациенты получали стандартную терапию ХСН согласно Национальным рекомендациям [12]). Исследование проводилось в рамках запланированной аспирантской работы, финансируемой из бюджета МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Пациентам проводились общеклинические исследования, ЭХО-КГ с доплерографией (на аппарате GEVivid 7 Pro). Уровень галектина-3 в крови определялся с помощью набора реагентов eBioscience (Bender Med Systems) методом иммуноферментного анализа. Ба-

зовый уровень галектина-3 был определен как 0-значение. С помощью количественного иммунофлуоресцентного экспресс-теста Triage BNP (Alere) определялся уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) в цельной крови. Базовый уровень BNP определен как 100 пг/мл [2].

Статистические методы обработки информации выполнены при помощи статистического пакета SPSS Statistics 20. Перед началом расчетов проводилась проверка на нормальность распределения с помощью двухстороннего критерия согласия Колмогорова-Смирнова. Поскольку большая часть выборок не удовлетворяла данным условиям, нами использовались методы для непараметрических распределений. Описательная статистика приведена в виде медианы, первого и третьего квартилей. Для сравнения двух выборок использовался двухсторонний U-критерий Манна-Уитни. Для оценки направленности и выраженности связей между различными признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Обе группы (табл. 1) были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям (артериальная гипертония (АГ), хроническая болезнь почек (ХБП), ФП. Медиана длительности ХСН в обеих группах составила 5,5 [3,4; 7,8] лет.

При сравнении средних уровней биомаркеров ХСН (табл. 2) было выявлено, что уровень галектина-3 в плазме крови больных в группе пациентов ХСН с СФВ составил 0,92 [0,89; 1,01] нг/мл, в группе пациентов ХСН со сниженной ФВ – 0,81 [0,77; 0,92] нг/мл. Различие средних уровней галектина-3 в сравниваемых группах было значимым ($p=0,007$).

Прогностическая ценность галектина-3 в качестве независимого прогностического маркера у пациентов с ХСН была определена преимущественно у пациентов ХСН с СФВ, также было подтверждено, что повторное измерение галектина-3 с течением времени не даёт дополнительной предсказывающей ценности по сравнению с однократным измерением. Кроме того, в исследовании de Boer R.A. и соавт. выявлялись бо-

Таблица 1. Характеристика исследуемых больных

Параметр	ХСН с СФВ (n=17)	ХСН со сниженной ФВ (n=16)	p
Возраст, лет	69,0 [64,0;72,0]	66,5 [56,7;72,0]	0,35
Мужчины, %	23,5	37,5	
Женщины, %	76,5	62,5	
Фракция выброса, %	57,0 [56,0;58,0]	38,0 [28,75; 41]	$\leq 0,001$
СФВ – сохраненная фракция выброса; ФВ – фракция выброса			

Таблица 2. Уровни галектина-3 и BNP в группах пациентов

Показатель	ХСН с СВФ	ХСН со сниженной ФВ	р
Галектин-3, нг/мл	0,92 [0,89; 1,01]	0,81 [0,77; 0,92]	0,007
BNP, пг/мл	153,0 [132,0; 187,0]	234,0 [146,0; 340,5]	0,03

СВФ – сохраненная фракция выброса; ФВ – фракция выброса

Таблица 3. Показатели диастолической функции в группах пациентов

	ХСН с СВФ	ХСН со сниженной ФВ	р
Объем ЛП, мл	70,0 [69,0; 77,0]	89,0 [84,5; 90,0]	<0,001
Е, м/с	0,49 [0,39; 0,80]	0,85 [0,52; 0,97]	0,03
А, м/с	0,66 [0,61; 0,75]	0,56 [0,42; 0,76]	>0,05
Е/А	0,65 [0,61; 1,25]	1,33 [0,69; 2,38]	0,04
IVRT, мс	122,0 [95,0; 126,0]	92,0 [68,0; 106,3]	<0,05
DT, мс	250,0 [195,0; 266,0]	199,5 [151,3; 210,0]	0,007
Е', мс	0,05 [0,04; 0,06]	0,07 [0,05; 0,07]	0,04
Е/Е'	11,3 [8,6; 12,3]	11,4 [8,2; 13,8]	<0,001

СВФ – сохраненная фракция выброса; ФВ – фракция выброса; ЛП – левое предсердие; Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ; А – максимальная скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ; Е/А – отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения; IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ; DT – время замедления раннего трансмитрального потока (deceleration time); Е' – максимальная скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу; Е/Е' – соотношение максимальных скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ и подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу

более высокие показатели галектина-3 у пациентов с незначительным увеличением полостей сердца по сравнению с таковыми в группе пациентов со значительной дилатацией камер сердца [13]. По-видимому, это связано с тем, что галектин-3 является еще и маркером воспалительного процесса и последующего фиброза. В исследовании van Kimmenade R.R. и соавт. было показано, что у пациентов с выраженной ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ повышенный уровень галектина-3 был независимым предиктором смертности. Также возрастание уровня галектина-3 коррелировало с возрастом пациентов, ухудшением функции почек, тяжестью ХСН [14]. В нашей работе взаимосвязи между средним уровнем галектина-3 и стадией или ФК ХСН по NYHA выявлено не было. В обеих группах пациентов выявлена корреляция между средним уровнем галектина-3 и длительностью ХСН ($p=0,02$ в группе ХСН с СВФ; $p=0,048$ в группе со сниженной ФВ), между уровнями BNP и длительностью ХСН взаимосвязи выявлено не было.

Медиана уровня BNP в группе пациентов с СВФ составила 153,0 [132,0; 187,0] пг/мл, в группе пациентов со сниженной ФВ – 234,0 [146,0; 340,5] пг/мл. Уровень BNP в группе пациентов с СВФ был достоверно ниже, чем в группе со сниженной ФВ ($p=0,03$), что совпадает с результатами исследования I-PRESERVE, где степень повышения концентрации BNP в плазме у боль-

ных с СВФ была меньше, чем у пациентов со сниженной ФВ [15].

В общей популяции на уровень BNP значимое влияние оказывают сопутствующие заболевания. Так, в The Hoorn Study выявлен значимо более высокий уровень нейrogормона у пациентов, страдающих СД 2 типа, по сравнению с пациентами, не имеющими метаболических нарушений [16]. Таким образом, учитывая наличие СД у всех исследованных нами больных, сравнимые результаты будут сопоставимы.

В группе пациентов с СВФ отмечалось равное распределение пациентов по ФК по NYHA (II ФК - 47,1%, III ФК - 52,9%). В группе со сниженной ФВ преобладали пациенты, имеющие III ФК по NYHA (87,5%). Группы различались по величине ФВ ($p<0,001$). Значимое превышение циркулирующего уровня нейrogормонов (BNP) в группе со сниженной ФВ ассоциировано с более высоким ФК по NYHA, что обусловлено тяжестью поражения миокарда.

При проведении сравнительного анализа данных диастолической функции ЛЖ (табл. 3) было выявлено ожидаемое преобладание диастолической дисфункции 1 типа ЛЖ у пациентов ХСН с СВФ. Отношение Е/А в группе с СВФ составляло 0,65 [0,61; 1,25], в то время как в группе со сниженной ФВ Е/А было 1,33 [0,69; 2,38] ($p=0,04$). Данное различие обусловлено патофизиологией ХСН с СВФ, отличающейся от ХСН со сниженной

Таблица 4. Корреляции в группах ХСН с СФВ и сниженной ФВ

Параметр	ХСН с СФВ		ХСН со сниженной ФВ	
	r1	p	r2	p
Галектин-3 – ФВ	-0,311	>0,05	0,537	<0,05
Галектин-3 - E/A	-0,007	>0,05	-0,236	>0,05
Галектин-3 - E	-0,002	>0,05	0,152	>0,05
Галектин-3 - A	0,007	>0,05	-0,206	>0,05
Галектин-3 - объем ЛП	-0,085	>0,05	-0,536	<0,05
Галектин-3 - E'	-0,385	>0,05	0,180	>0,05
Галектин-3 - E/E'	0,620	<0,01	0,040	>0,05
Галектин-3 - BNP	-0,027	>0,05	-0,132	>0,05
Галектин-3 - IVRT	-0,078	>0,05	0,086	>0,05
Галектин-3 - DT	0,126	>0,05	-0,177	>0,05
BNP – объем ЛП	0,673	<0,01	0,724	<0,05
BNP - E/A	0,183	>0,05	0,597	<0,05
BNP - ФВ	-0,527	<0,05	-0,501	<0,05
BNP - E	0,063	>0,05	0,156	>0,05
BNP - A	-0,449	<0,07	-0,182	>0,05
BNP - IVRT	-0,374	>0,05	-0,162	>0,05
BNP - DT	-0,267	>0,05	-0,403	>0,05
BNP - E'	-0,224	>0,05	0,364	>0,05
BNP - E/E'	0,283	>0,05	0,073	>0,05

СФВ – сохраненная фракция выброса; ФВ – фракция выброса; r1 – коэффициент корреляции в группе ХСН с СФВ; r2 – коэффициент корреляции в группе ХСН со сниженной ФВ; ЛП – левое предсердие; E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ; A – максимальная скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ; E/A – отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения; IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ; DT – время замедления раннего трансмитрального потока (deceleration time); E' – максимальная скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу; E/E' – соотношение максимальных скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ и подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу

ФВ ЛЖ и характеризующейся, в первую очередь, нарушением релаксации миокарда, повышением жесткости ЛЖ и, во многих случаях, увеличением жесткости артерий [17]. Magnusson и соавт. описывают повышенные уровни BNP у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ 2 и 3 типов, однако, при сравнении уровней BNP у пациентов с начальной стадией диастолической дисфункции и у пациентов без таковой не было разницы [18]. В нашей работе выявлена значимая разница между уровнями BNP у пациентов с разной степенью выраженности диастолической дисфункции.

В обеих группах дилатация левого предсердия (ЛП) более выражена у пациентов, имеющих сниженную ФВ ($p < 0,001$). Показатели диастолической дисфункции (E, A, IVRT, DT, E', E/E') были изменены в соответствии с ее типом, с преобладанием 2 и 3 типа в группе со сниженной ФВ. Установлено достоверное различие между значениями E ($p = 0,03$), IVRT ($p < 0,05$), DT ($p = 0,007$), и E' ($p = 0,04$), а также отношениями E/A ($p = 0,04$) и E/E' ($p < 0,001$) в обеих группах.

В группе ХСН с СФВ (табл. 4) нами обнаружена положительная корреляция между уровнем галектина-3

и E/E' ($r = 0,620$; $p = 0,01$). В исследовании PRIDE также была показана корреляция галектина-3 с ЭХО-КГ показателями диастолической функции ЛЖ (отношением E/E'), а также давлением в ПЖ, и выраженностью митральной и трикуспидальной регургитации [19]. Ранее обнаружена устойчивая связь между уровнем галектина-3 и показателями диастолической функции, что и определило ценность измерения его уровня как маркера фиброза [20]. Плазменный уровень галектина-3 связан с изменением функции и структуры ЛЖ, что указывает на возможность его вовлечения в процесс ремоделирования ЛЖ у больных с ХСН. Специфичность галектина-3 выше, чем у BNP, однако прогностическая ценность меньше [11]. В группе со сниженной ФВ не выявлено значимых корреляций между галектином-3 и показателями диастолической функции.

Установлена значимая корреляция между галектином-3 и систолической функцией ЛЖ только в группе со сниженной ФВ ($r = 0,537$; $P < 0,05$), в то время как в группе с СФВ корреляция была незначима ($p = 0,225$). Также в группе больных со сниженной ФВ отмечается отрицательная корреляция галектина-3 с объемом ЛП

($r = -0,536$; $p < 0,05$). В уже упоминавшейся работе van Kimmenade R.R. и соавт. также была получена отрицательная связь между уровнем галектина-3 и объемом полостей сердца [14]. Полученные результаты могут быть объяснены выраженностью процессов хронического воспаления и фиброза на разных стадиях формирования диастолической дисфункции.

Как и в ранее опубликованных исследованиях [13], в нашей работе не было выявлено корреляции между содержанием BNP и галектина-3 в обеих группах пациентов (в группе с СФВ $r = -0,027$; $p = 0,918$; в группе со сниженной ФВ $r = -0,132$; $P = 0,626$).

При проведении корреляционного анализа была ожидаемо выявлена положительная корреляция BNP с объемом ЛП в группе с СФВ ($r = 0,673$; $p = 0,01$) и в группе со сниженной ФВ ($r = 0,724$; $p < 0,05$) и отрицательная корреляция с ФВ ЛЖ – в группе с СФВ ($r = -0,527$; $p < 0,05$;) и в группе со сниженной ФВ ($r = -0,501$; $p < 0,05$). Полученные данные вполне объяснимы тем фактом, что BNP является маркером «нагрузки» миокарда, т.е. его уровни напрямую зависят от степени растяжения миоцитов.

В группе со сниженной ФВ обнаружена положительная корреляция между BNP и отношением E/A ($r = 0,597$; $p < 0,05$). В исследовании Hoorn было пока-

зано, что уровни BNP связаны с показателями диастолической функции ЛЖ и изменением массы левого желудочка. Ассоциация уровня BNP с диастолической функцией ЛЖ, кажется, особенно сильно выражена у пациентов с СД [14]. Диагностическая роль BNP в раннем выявлении бессимптомной диастолической дисфункции у больных ХСН и СД 2 типа по-прежнему остается спорной [6, 18, 21-26].

Заключение

Таким образом, учитывая значимое повышение уровня галектина-3 у больных ХСН с СФВ, а также его корреляции с показателями диастолической функции левого желудочка у этой же группы пациентов, можно предположить диагностическую ценность определения этого биомаркера именно у этих больных. В комплексной диагностике ХСН определение уровня галектина-3 может являться дополнительным критерием, подтверждающим наличие диастолической дисфункции ЛЖ уже на ранних этапах ее формирования, а также имеющим прогностическое значение течения ХСН.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(12):1123-33.
- Qiu-Sheng YIN, Bing SHI, Lan D, Lei BI. Comparative study of galectin-3 and B-type natriuretic peptide as biomarkers for the diagnosis of heart failure. *Journal of Geriatric Cardiology* 2014;11:79-82.
- Belenkov N, Mareev VY, Ageev FT, Danielian MO. The first results of a national epidemiological study – epidemiological study of patients with chronic heart failure in clinical practice (for uptake) – AGE-O-CHF. *Serdechnaya Nedostatochnost' 2003*; 4 (3): 116-21. Russian (Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Даниелян М. О. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной клинической практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН. *Сердечная Недостаточность 2003*;4(3):116-21).
- Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13:18-28.
- The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Increasing awareness and improving the management of heart failure in Europe: the IM-PROVEMENT of HF initiative. *Eur J Heart Fail* 1999;1(2):139-44.
- Castaco Rodriguez S, Coma-Canella I, Lipez Salazar B, Barba Cosials J. Echocardiographic findings and NT-proBNP level in type-2 diabetic patients with and without ischemic heart disease. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:1184-8.
- Shen WF. An intriguing association between congestive heart failure and diabetes mellitus. *Chin Med J* 2010;123:643-5.
- Von Birbra H, St John Sutton M. Impact of diabetes on post infarction heart failure and left ventricular remodeling. *Curr Heart Fail* 2011;8:242-251.
- Peng Q1, Hu W, Su H et al. Levels of B-type natriuretic peptide in chronic heart failure patients with and without diabetes mellitus. *Exp Ther Med* 2013;5:229-232.
- Nakahara S, Oka N, Wang Y, et al. Characterization of the nuclear import pathways of Galectin-3. *Cancer Res* 2006;66:9995-10006.
- Chen K, Jiang RJ, Wang CQ, et al. Predictive value of plasma galectin-3 in patients with chronic heart failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(8):1005-11.
- National guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (4th revision). *Serdechnaya Nedostatochnost' 2013*; 81 (7): 379-472. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). *Сердечная Недостаточность 2013*;81(7):379-472).
- de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med* 2011;43:60-68.
- van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT, 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;48:1217-24.
- McKelvie RS, Komajda M, McMurray J, et al. Baseline plasma NT-proBNP and clinical characteristics: results from the irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction trial. *J Card Fail* 2010;16(2):128-34.
- van den Hurk K, Alsema M, Kamp O, et al. Slightly elevated B-type natriuretic peptide levels in a non-heart failure range indicate a worse left ventricular diastolic function in individuals with, as compared with individuals without, type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Eur J Heart Fail* 2010;12:958-65.
- Lund LH, Donal E, Oger E, et al.; on behalf of the KaRen Investigators. Association between cardiovascular vs. non-cardiovascular co-morbidities and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2014;16(9):992-1001.
- Magnusson M, Jovinge S, Shahgaldi K, et al. Brain natriuretic peptide is related to diastolic dysfunction whereas urinary albumin excretion rate is related to left ventricular mass in asymptomatic type 2 diabetes patients. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9:2.
- Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, et al. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:826-32.
- Smiseth OA, Tendera M. *Diastolic heart failure*. London: Springer-Verlag; 2008.
- Albertini JP, Cohen R, Valensi P, et al. B-type natriuretic peptide, a marker of asymptomatic left ventricular dysfunction in type 2. *Diabetes Metab* 2008;34(4 Pt 1): 355-62.
- Dencker M, Stagmo M, Dorkhan M. Relationship between natriuretic peptides and echocardiography parameters in patients with poorly regulated type 2 diabetes. *Vascular Health and Risk Management* 2010;6:373-82.
- Görmüş U1, Özmen D, Özmen B, et al. Serum N-terminal-pro-brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and homocysteine levels in type 2 diabetic patients with asymptomatic left ventricular diastolic dysfunction. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:51-6.
- Kiencke S, Handschin R, von Dahlen R, et al. Pre-clinical diabetic cardiomyopathy: prevalence, screening, and outcome. *Eur J Heart Fail* 2010;12:951-7.
- Kim JY, Lee YE, Jee JH, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in type 2 diabetes with left ventricular dysfunction. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77(Suppl 1):238-42.
- Valle R, Bagolin E, Canali C, et al. The BNP assay does not identify mild left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic diabetic patients. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:40-4.

Поступила: 04.02.2015
Принята в печать: 15.02.2015