

# 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  $\beta$ -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	<b>&lt;0,05</b>
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	<b>&lt;0,05</b>
Галектин-3 - E'	-0,385	>0,05	0,180	>0,05
Галектин-3 - E/E'	0,620	<b>&lt;0,01</b>	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	<b>&lt;0,01</b>	0,724	<0,05
BNP - E/A	0,183	>0,05	0,597	<b>&lt;0,05</b>
BNP - ФВ	-0,527	<0,05	-0,501	<b>&lt;0,05</b>
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