

Роль галектина-3 в диагностике и контроле эффективности фармакотерапии хронической сердечной недостаточности

К.А.Гямджян, В.Г.Кукес

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России». 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
✉ karina.gyamdjyan@gmail.com

Актуальность. В настоящее время остается актуальной разработка новых биомаркеров, способных служить инструментом ранней диагностики заболевания с целью подбора фармакотерапии и дальнейшего мониторинга ее эффективности.

Цель – оценка клинической ценности определения галектина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материалы и методы. В исследование включены 53 пациента (31 женщина, 22 мужчины) с ХСН II–III функционального класса (ФК) по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA). Средний возраст пациентов составил 71 год (95% доверительный интервал 68,99–74,37). Группу пациентов с ХСН II ФК по NYHA составили 14 человек, группу пациентов с ХСН III ФК по NYHA – 39. Медиана начального уровня N-концевого мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) составила 65,7 пмоль/л, медиана исходного уровня галектина-3 – 8,37 пмоль/л.

Результаты. Выявлена взаимосвязь повышенного уровня галектина-3 со сниженной фракцией выброса, % ($r=-0,26$, $p=0,04$), повышенным уровнем креатинина ($r=0,26$, $p=0,04$) и повышенным уровнем NT-proBNP плазмы ($r=0,3$, $p=0,02$). С другими клиническими показателями, такими как систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, индекс массы тела, тест 6-минутной ходьбы, индекс массы миокарда левого желудочка, уровень глюкозы, общий холестерин, скорость клубочковой фильтрации, статистически значимой связи найдено не было. Получена умеренная корреляционная связь между уровнями NT-proBNP и галектина-3 плазмы ($r=0,3$, $p=0,02$). Снижение уровня галектина-3 после проведенного лечения было выявлено у 84,3% пациентов.

Заключение. Галектин-3 может служить дополнительным диагностическим биомаркером ХСН.

Ключевые слова: галектин-3, мозговой натрийуретический пептид, биомаркер, хроническая сердечная недостаточность, мониторинг.

Для цитирования: Гямджян К.А., Кукес В.Г. Роль галектина-3 в диагностике и контроле эффективности фармакотерапии хронической сердечной недостаточности. CardioСоматика. 2017; 8 (4): 5–10.

The role of galectin-3 in the diagnosis and control of the effectiveness of pharmacotherapy of chronic heart failure

K.A.Giamdzhian, V.G.Kukes

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.
119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2
✉ karina.gyamdjyan@gmail.com

Relevance. At present, it is urgent to develop new biomarkers that can serve as a tool for early diagnosis of the disease in order to select pharmacotherapy and further monitor its effectiveness.

The goal is to evaluate the clinical value of the definition of galectin-3 in patients with chronic heart failure (CHF).

Materials and methods. The study included 53 patients (31 women, 22 men) with CHF II–III functional class (FC) of the New York Heart Association (NYHA). The mean age of the patients was 71 years (95% confidence interval 68.99–74.37). A group of patients with NYHA FCh II CHF made up 14 people, a group of patients with NYHA-39 CHF III FC. The median of the initial level of the N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) was 65.7 pmol/L, the median of the initial level of galectin-3 – 8.37 pmol/L.

Results. The relationship of increased level of galectin-3 with reduced ejection fraction, % ($r=-0.26$, $p=0.04$), increased creatinine level ($r=0.26$, $p=0.04$) and increased level of NT-proBNP plasma ($r=0.3$, $p=0.02$). With other clinical indicators, such as systolic and diastolic blood pressure, heart rate, body mass index, 6-minute walk test, left ventricular mass index, glucose level, total cholesterol, glomerular filtration rate, no statistically significant association was found. A moderate correlation was obtained between the levels of NT-proBNP and galectin-3 plasma ($r=0.3$, $p=0.02$). Reduction in the level of galectin-3 after the treatment was detected in 84.3% of patients.

The conclusion. Galectin-3 can serve as an additional diagnostic biomarker of CHF.

Key words: galectin-3, brain natriuretic peptide, biomarker, chronic heart failure, monitoring.

For citation: Giamdzhian K.A., Kukes V.G. The role of galectin-3 in the diagnosis and control of the effectiveness of pharmacotherapy of chronic heart failure. Cardiosomatics. 2017; 8 (4): 5–10.

В настоящее время только мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-концевой мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) рекомендованы для использования в качестве биомаркеров для диагностики, мониторинга и оптимизации фармакотерапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Известно, что основным триггером для продукции натрийуретических

пептидов является натяжение стенки миокарда левого желудочка (ЛЖ) в ответ на перегрузку объемом. Однако кроме напряжения стенки миокарда в патогенезе ХСН также принимают участие и другие процессы, такие как воспаление и фиброз. Натрийуретические пептиды не способны отражать выраженность данных процессов, в связи с чем поиск биомаркеров фиброза и воспаления является актуальным.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Показатели	ХСН ФК NYHA		p
	II (n=14)	III (n=39)	
Возраст	71,21±10,4	71,85±8,03	>0,05
Пол			>0,05
муж, %	35,71	43,59	
жен, %	64,29	56,41	
Индекс массы тела, кг/м ²	28,7±6,02	28,16±5,14	>0,05
Систолическое АД, мм рт. ст.	142,86±22,42	130,15±19,03	<0,05
Диастолическое АД, мм рт. ст.	86,79±9,12	77,05±9,5	<0,01
Частота сердечных сокращений	79,86±13,4	83,95±16,73	>0,05
ШОКС, баллы	4,71±0,73	7,33±1,83	<0,0001
Тест 6-минутной ходьбы, м	342,86±90,5	194,28±106,96	<0,0001
ПП, мм	44,5 [49,5; 56,00]	46 [40,00; 54,00]	>0,05
ЛП, мм	46,71±8,8	47,0±6,4	>0,05
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	50,43±7,4	51,4±7,4	>0,05
КДО ЛЖ, мл	120,4±34,1	128,1±36,5	>0,05
ММЖП, мм	13,5±1,9	12,9±3,0	>0,05
Задняя стенка, мм	11,1±2,5	10,6±2,1	>0,05
Масса миокарда ЛЖ, мм	203 [187,0; 240,0]	203 [180,0; 280,0]	>0,05
ФВ ЛЖ, %	61,86±11,47	51,59±14,62	<0,05
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	112,7±30,54	109,59±32,58	>0,05
Общий холестерин, ммоль/л	4,97±1,94	4,16±1,12	<0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,65±1,63	6,83±3,37	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	92 [82,00; 116,00]	111 [87,00; 135,00]	>0,05
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	59,00±17,84	53,62±18,12	>0,05
Галектин-3, нг/мл	6,85 [3,67; 10,02]	9,61 [7,75; 12,6]	<0,05
NT-proBNP, пмоль/л	45,83 [20,99; 74,77]	91,56 [43,66; 137,65]	<0,05

Примечание. АД – артериальное давление, ПП – правое предсердие, ЛП – левое предсердие.

В исследованиях DEAL-HF и COACH была продемонстрирована способность нового биомаркера галектина-3 отражать процессы воспаления и фиброза, лежащие в основе ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН [1–3].

Галектин-3 принадлежит к семейству β-галактозид-связывающих протеинов. Благодаря наличию в своей структуре коллагеноподобного домена галектин-3 связывается с широким спектром протеинов экстрацеллюлярного матрикса, таких как тенасцин, фибронектин и ламинин. Галектин-3 экспрессируется многими клетками, включая нейтрофилы, макрофаги, лаброциты, фибробласты и остеокласты. Данные исследований на животных свидетельствуют о ключевой роли галектина-3 в процессах фиброобразования [4, 5].

Данные нескольких когортных исследований свидетельствуют о способности галектина-3 прогнозировать риск развития крупных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН, таких как смерть и частота госпитализаций [6–8].

Целью настоящего исследования являлось изучение уровней галектина-3 у пациентов с ХСН II–III функционального класса (ФК) по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA), взаимосвязи уровней галектина-3 с клиническими и эхокардиографическими характеристиками пациентов, сопоставление динамики уровней NT-proBNP и галектина-3 до и после проведенной терапии.

Материалы и методы

Предварительному скринингу подверглись 78 пациентов с ХСН в анамнезе, госпитализированных в терапевтическое отделение городской клинической больницы №23 (Москва) с жалобами на острую одышку, задержкой жидкости в организме. В исследование были включены 53 пациента с ХСН II–III ФК NYHA, подтвержденной с помощью комплексного клинико-инструментального обследования (эхокардиографии, динамики состояния на фоне проводимой терапии, физикального осмотра). Среди них 31 (58,5%) женщина, 22 (41,5%) мужчины. Средний возраст больных составил 71 год. Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом, всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями включения пациентов являлись: подписанное информированное согласие на участие в исследовании, возраст от 18 лет и старше, ХСН II–III ФК NYHA. Критериями исключения являлись наличие онкологических заболеваний в анамнезе менее 5-летней давности, инфаркт миокарда, инсульт, операции на открытом сердце в течение 4 предшествующих недель до включения в исследование, участие пациента в другом исследовании, а также алкоголизм и наркомания.

Соответственно ФК ХСН по NYHA пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу (n=14) были включены пациенты с ХСН II ФК NYHA, во 2-ю (n=39) – пациенты с ХСН III ФК NYHA.

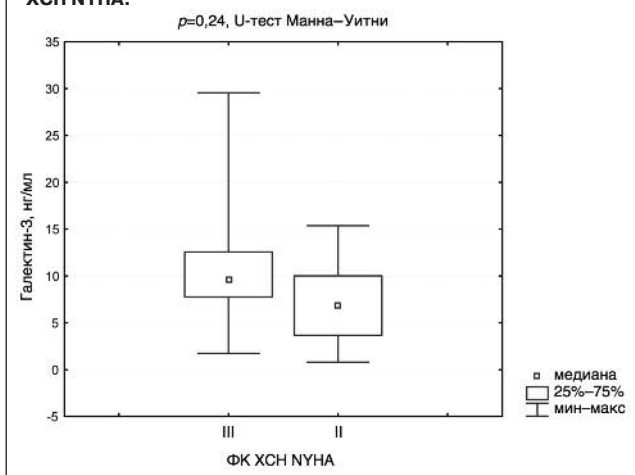
Таблица 2. Динамика уровней биомаркеров до и после проведенной терапии

Показатели	До терапии (n=24)	После терапии (n=24)	p
NT-proBNP, пмоль/л	121,47 [43,3; 177,88]	82,69 [31,88; 132,66]	<0,01
Галектин-3, нг/мл	8,5 [5,21; 15,72]	6,49 [3,36; 12,79]	<0,001

Таблица 3. Взаимосвязь галектина-3 и NT-proBNP с эхокардиографическими показателями

	NT-proBNP, пмоль/л	p	Галектин-3, нг/мл	p
ФВ, %	-0,5	<0,001	-0,3	<0,0001
ЛП, мм	-0,18	>0,05	-0,12	>0,05
ЛЖ, мм	0,17	>0,05	0,02	>0,05
ПП, мм	0,1	>0,05	0,06	>0,05
Правый желудочек, мм	0,25	<0,05	0,1	>0,05
КДО, мм	0,22	>0,05	0,06	>0,05
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	0,4	<0,05	0,03	>0,05

Рис. 1. Взаимосвязь уровня галектина-3 плазмы крови с ФК ХСН NYHA.



Осмотр и лабораторно-инструментальные обследования выполняли до назначения медикаментозной терапии (за исключением терапии на догоспитальном этапе) при поступлении и перед выпиской пациента. Проводились физикальный осмотр, тест 6-минутной ходьбы, эхокардиография с измерением стандартных систоло-диастолических показателей, забор крови на общий, биохимический и гормональный анализы. Оценка тяжести состояния производилась по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН (модификация В.Ю.Мареева, 2000) [9].

Все пациенты получали стандартную фармакотерапию ХСН, включавшую ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина, β_2 -адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, петлевые диуретики.

Забор крови для определения концентрации биомаркеров NT-proBNP и галектина-3 осуществляли всем пациентам при поступлении, через 48 ч пребывания в стационаре. С целью оценки динамики показателей биомаркеров в группе из 24 пациентов в день выписки выполнялся повторный анализ уровня галектина-3 и NT-proBNP плазмы. Забор крови производился в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Кровь центрифугировали, полученную плазму замораживали при температуре -30°C .

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

помощью набора для иммуноферментного анализа (Biomedica Gruppe, Австрия); табл. 1.

При статистической обработке данных для признаков с распределением, значимо отличающихся от нормального, рассчитывали медиану, квантили и применяли непараметрические методы сравнения несвязанных признаков (Kruskal-Wallis Anova & Median test при количестве сравниваемых групп более двух и Манна-Уитни при сопоставлении двух групп). Для связанных значений применяли критерий Вилкоксона.

При сравнении частот строили таблицы сопряженности признаков. Для расчета p использовали точный критерий Фишера (при небольших объемах групп) и непараметрический критерий χ^2 . Для частот, характеризующих чувствительность и специфичность, рассчитывали 95% доверительные интервалы.

Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Проводили корреляционный анализ Пирсона (Спирмена для непараметрических данных) с расчетом коэффициента корреляции и уровня его значимости.

Результаты

Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям (артериальная гипертензия, наличие инфаркта миокарда в анамнезе, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность). При сравнении средних уровней биомаркеров ХСН было выявлено, что уровень галектина-3 в плазме крови больных в группе пациентов с ХСН II ФК NYHA составил 6,85 [3,67; 10,02] нг/мл, в группе ХСН III ФК NYHA – 9,61 [7,75; 12,6] нг/мл. Различия средних уровней галектина-3 в сравниваемых группах было статистически значимым ($p=0,02$); рис. 1.

Динамика уровней галектина-3 и NT-proBNP до и после проведенной терапии

Повторное определение уровней галектина-3 и NT-proBNP проводилось в день выписки каждого пациента. В группу по оценке динамики уровней галектина-3 и NT-proBNP вошли 24 пациента. После проведенного лечения было установлено достоверное снижение уровня галектина-3 в сравнении с начальным показателем ($p<0,001$); табл. 2, рис. 2. Снижение уровня галектина-3 после проведенного лечения было выявлено у 84,3% пациентов. При оценке взаимосвязи уровня галектина-3 с тяжестью клинического состояния по ШОКС после проведенной терапии наблюдалась умеренная прямо пропорциональная связь ($r=0,5$, $p=0,1$); рис. 3.

При повторном определении NT-proBNP также было установлено достоверное снижение его уровня ($p<0,003$); см. рис. 3. Снижение данного показателя после проведенного лечения было выявлено у большинства пациентов (84,2%).

При оценке взаимосвязи уровня галектина-3 с тяжестью клинического состояния по ШОКС после проведенной терапии наблюдалась умеренная прямо пропорциональная связь ($r=0,5$; $p=0,1$); рис. 4.

Обсуждение

Взаимосвязь повышенного уровня NT-proBNP с негативным прогнозом ХСН убедительно продемонстрирована в многочисленных исследованиях [10, 11]. В связи с этим представляет интерес связь уровней натрийуретических пептидов с новыми биомаркерами. В нашей работе была выявлена слабая корреляционная связь между уровнями NT-proBNP и галектина-3 плазмы ($r=0,3$, $p=0,02$); табл. 3. Это сопоставимо с результатами многоцентрового рандомизированного исследования HF-ACTION [12].

В ряде исследований была показана прогностическая ценность повторного измерения галектина-3 в плазме пациентов с ХСН [13, 14]. Так, повышение уровня галектина-3 15% и более при повторном измерении через 3 мес повышало риск развития сердечно-сосудистых событий (относительный риск 2,85; 95% доверительный интервал 1,13–7,15, $p=0,03$), через 6 мес – относительный риск 2,68; 95% доверительный интервал 1,14–6,32, $p=0,02$. Согласно результатам исследования DEAL-HF у пациентов с ХСН с уровнем галектина-3 $>17,8$ нг/мл и NT-proBNP $>100,1$ пмоль/л 6-месячный риск госпитализации и смертности повышался на 42,7% [1]. В исследовании Rvan Kimmenade и соавт. возрастание уровня галектина-3 коррелировало с возрастом пациентов, ухудшением функции почек, тяжестью ХСН [15]. В нашей работе медиана галектина-3 была связана со стадией ХСН ФК NYHA ($p<0,05$). Уровень галектина-3 в плазме крови больных в группе пациентов с ХСН ФК II NYHA составил 6,85 [3,67; 10,02] нг/мл, в группе пациентов с ХСН ФК III NYHA – 9,61 [7,75; 12,6] нг/мл. Различие в сравниваемых группах было статистически достоверным ($p<0,05$). Слабая связь галектина-3 установлена с уровнем креатинина плазмы крови ($r=0,3$, $p<0,05$).

Медиана уровня NT-proBNP у пациентов с ХСН ФК II NYHA составила 45,83 [20,99; 74,77] пмоль/л, с ХСН ФК III NYHA 91,57 [43,66; 137,65] пмоль/л. Уровень NT-proBNP у пациентов с ФК III NYHA был достоверно выше ($p<0,0005$), что соответствует данным исследования PRIDE, где уровень концентрации NT-proBNP плазмы крови пациентов повышался с ухудшением их функционального состояния [16].

В группе больных ФК II NYHA преобладали пациенты с сохранной фракцией выброса (СФВ) – 92,9%. В группе ФК III NYHA отмечалось равное распределение пациентов по показателям фракции выброса – ФВ (СФВ 48,8%, сниженная ФВ 51,2%). Группы различались по показателям ФВ ($p<0,05$). Значимое повышение уровня NT-proBNP в группе ФК III NYHA связано с более выраженным поражением миокарда.

Дилатация ЛЖ была более выражена у пациентов, имеющих сниженную ФВ ($r=-0,7$, $p<0,0001$). Показатели конечного диастолического объема (КДО) пациентов находились в обратной зависимости с ФВ ($r=-0,7$, $p<0,0001$).

Медиана уровней галектина-3 плазмы у пациентов в группе ФК II NYHA и ФК III NYHA составляла 6,85 [3,67; 10,02] нг/мл и 9,61 [7,75; 12,6] нг/мл соответ-

Рис. 2. Динамика уровня галектина-3 до и после проведенной терапии.

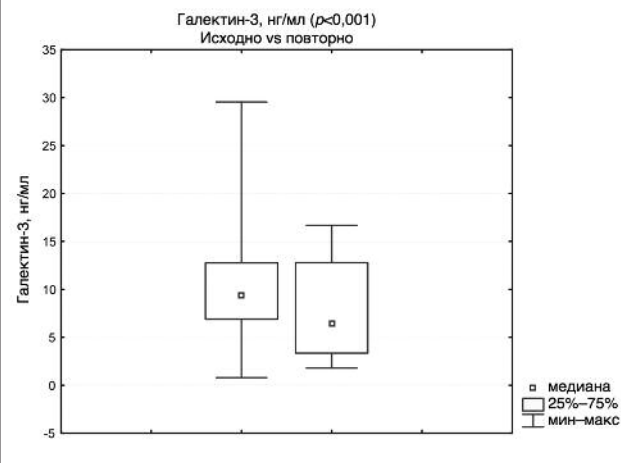


Рис. 3. Динамика уровня NT-proBNP до и после проведенной терапии.

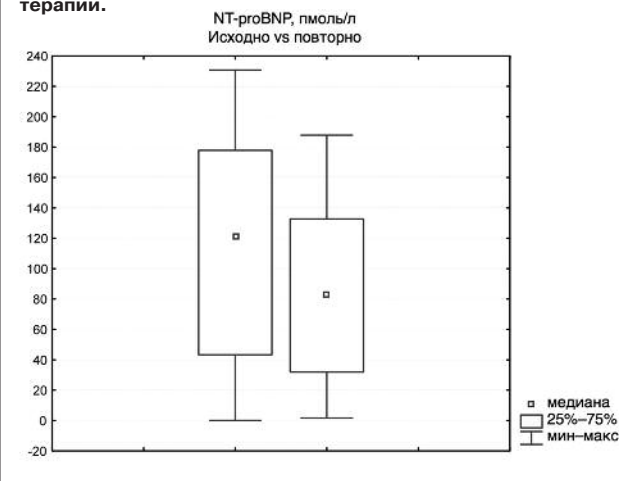
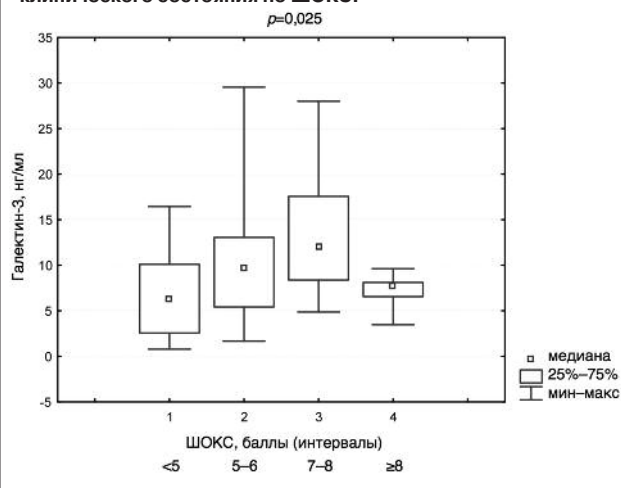


Рис. 4. Взаимосвязь уровня галектина-3 плазмы с тяжестью клинического состояния по ШОКС.



ственно ($p<0,05$). Данные уровни сопоставимы со средней концентрацией этого биомаркера у пациентов с острой сердечной недостаточностью в исследовании PRIDE, M.Battle и соавт. [15, 16].

Согласно данным исследований альдостерон служит стимулом для синтеза галектина-3 макрофагами миокарда. Галектин-3, в свою очередь, передает паракринный сигнал фибробластам, что ведет к повышению их

пролиферации и депозиции проколлагена-1 [17]. Данные недавних исследований свидетельствовали о том, что галектин-3 служит медиатором миокардиального фиброза, опосредованного альдостероном. Так, в исследовании L.Calvier и соавт. введение альдостерона у крыс сопровождалось гипертензией, воспалением, фиброзом, повышением экспрессии галектина-3 в аорте, в то время как у крыс с деpleцией гена галектина-3 подобных изменений не отмечалось. Применение антагониста минералокортикоидных рецепторов эплеренона у крыс снижало уровни альдостерониндуцированного галектина-3 [18]. В исследовании O.Devesi и соавт. добавление спиронолактона к стандартной терапии ХСН по окончании 6-месячного периода наблюдения приводило к достоверному снижению уровня галектина-3 плазмы ($p < 0,001$) [19]. В исследовании W.Tang и соавт. уровни галектина-3 были значительно ниже у пациентов, находившихся на терапии β -адреноблокаторами (13,4 нг/мл vs 14,9 нг/мл, $p = 0,024$) и спиронолактоном (13,1 нг/мл vs 14,3 нг/мл, $p = 0,043$), в сравнении с пациентами не получавшими терапии [6]. В нашем исследовании медиана уровня галектина-3 плазмы крови в обеих группах снижалась с начального 8,5 [5,21; 15,72] нг/мл до 6,49 [3,36; 12,79] нг/мл ($p < 0,001$) через 3 нед терапии, включавшей ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина, β -адреноблокатор, петлевой диуретик, спиронолактон. Медиана уровня NT-проBNP снижалась с 121,47 [43,3; 177,88] пмоль/л в начале до 82,69 [31,88; 132,66] по окончании фармакотерапии. В исследовании DEAL-HF с участием пациентов с ХСН высокие уровни галектина-3 ассоциировались с повышенным риском повторных госпитализаций и смертности [1].

Заключение

Таким образом, клинические и экспериментальные данные позволяют расценивать галектин-3 не только в качестве биомаркера, но также в качестве фармакологической мишени. Так, ингибирование галектина-3 может уменьшать процессы фиброобразования и ремоделирования миокарда, улучшать прогноз ХСН. В комплексной диагностике ХСН определение галектина-3 может являться дополнительным критерием, подтверждающим наличие фиброза миокарда, а также имеющим дополнительное прогностическое значение. Каждый из двух биомаркеров (галектин-3 и NT-проBNP) дает определенную независимую информацию о прогнозе таких пациентов. Применение галектина-3 в клинической практике может расширять возможности кардиолога в диагностике и оценке риска больных с ХСН.

Литература/References

1. Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol* 2010; 99 (5): 323–8.
2. De Boer RA, Lok DJA, Jaarsma T et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med* 2011; 43 (1): 60–8.
3. De Boer RA, van der Velde A, Mueller C et al. Galectin-3: A Modifiable Risk Factor in Heart Failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014; 28: 237–46.

Сведения об авторах

Гямджян Карине Арменовна – аспирант каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: karina.gyamdjyan@gmail.com
Кукес Владимир Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

4. Liu YH, d'Ambrosio M, Liao TD et al. N-Acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296: H404–12.
5. Kim H et al. Expression and immunohistochemical localization of galectin-3 in various mouse tissues. *Cell Biol Int* 2007; 31 (7): 655–62.
6. Tang WH, Sbrestba K, Shao Z et al. Usefulness of plasma galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival. *Am J Cardiol* 2011; 108: 385–90.
7. Ueland T, Aukrust P, Broch K et al. Galectin-3 in heart failure: high levels are associated with all-cause mortality. *Int J Cardiol* 2011; 150: 361–4.
8. Lopez-Andrés N, Rossignol P, Iraqi W et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 74–81.
9. Мареєв В.Ю., Азеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность*. 2013; 14 (7): 379–472. / Mareev VYu, Ageev FT, Arutunov GP. i dr. Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniiu KhSN (chetvertyi peresmotr). *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2013; 14 (7): 379–472. [in Russian]
10. Mueller T et al. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 2005; 91: 606–12.
11. Anand IS et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the valsartan heart failure trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003; 107: 1278–83.
12. Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK et al. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. *Circ Heart Fail* 2012; 5 (1): 72–8.
13. Motiwalla S et al. Serial measurement of galectin-3 in patients with chronic heart failure: results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 1157–63.
14. Anand IS et al. Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 511–8.
15. Van Kimmenade RR et al. Utility of amino-terminal probrain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1217–24.
16. Batlle M et al. Data on clinical characteristics of a heart failure patients' cohort with reduced ejection fraction and analysis of the circulating values of five different heart failure biomarkers; high sensitivity troponin T, galectin-3, C-terminal propeptide of type I procollagen, soluble AXL and BNP. *Data Brief* 2016; 9: 876–82.
17. Januzzi JL et al. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948–54.
18. Calvier L et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33 (1): 67–75.
19. Deveci OS et al. A novel BioTarget in Treatment of Heart Failure: Changes in Serum Galectin-3 Levels after Spironolactone Therapy. *J Hypertens* 2015; 4: 1.
20. McCullough PA et al. Galectin-3: A novel Blood Test for the Evaluation and Management of Patients with Heart Failure. *Rev Cardiovasc Med* 2011; 12 (4): 200–10.