



Д. А. Лашкул

## Маркери фіброзу, ниркова функція у хворих на хронічну серцеву недостатність на етапі пізнього післяінфарктного ремоделювання

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** серцева недостатність, біомаркери, фіброз, нирки.

Хронічна серцева недостатність залишається однією з актуальних медико-соціальних проблем у багатьох країнах світу. З метою виявлення особливостей вмісту рівнів маркерів фіброзу, ниркової функції залежно від наявності в анамнезі інфаркту міокарда у 318 хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу за допомогою імуноферментного аналізу, ехокардіографії вивчили активність біомаркерів (галектин-3, ST2, NGAL, PICP, цистатин С), фільтраційну спроможність нирок і структурно-функціональні параметри серця. Встановили, що наявність інфаркту міокарда в анамнезі при хронічній серцевій недостатності супроводжується підвищенням вмісту NT-proBNP, галектину-3, PICP, NGAL і характеризується збільшенням об'єму лівого передсердя та шлуночка з підвищенням систолічного тиску в легеневій артерії, погіршенням систолічної та діастолічної функцій. Це є свідченням, що галектин-3, PICP, NGAL можуть використовуватись як нова терапевтична ціль у пацієнтів з ІМ для зменшення ступеня фіброзу, запалення та запобігання розвитку хронічної серцевої недостатності та ниркової дисфункції.

## Маркеры фиброза, почечная функция у больных хронической сердечной недостаточностью на этапе позднего постинфарктного ремоделирования

Д. А. Лашкул

Хроническая сердечная недостаточность остаётся одной из актуальных медико-социальных проблем во многих странах мира. С целью выявления особенностей содержания уровней маркеров фиброза, почечной функции в зависимости от наличия в анамнезе инфаркта миокарда у 318 больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с помощью иммуноферментного анализа, эхокардиографии изучена активность биомаркеров (галектин-3, ST2, NGAL, PICP, цистатин С), фильтрационная способность почек и структурно-функциональные параметры сердца. Установлено, что наличие инфаркта миокарда в анамнезе при хронической сердечной недостаточности сопровождается повышением содержания NT-proBNP, галектина-3, PICP, NGAL и характеризуется увеличением объёма левого предсердия и желудочка с повышением систолического давления в лёгочной артерии, ухудшением систолической и диастолической функций. Это свидетельствует о том, что галектин-3, PICP, NGAL могут быть использованы в качестве новой терапевтической цели у пациентов с ИМ для уменьшения степени фиброза, воспаления и предупреждения развития хронической сердечной недостаточности и почечной дисфункции.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, биомаркеры, фиброз, почки.

Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №4 (91). – С. 31–34

## Markers of fibrosis, renal function in ischemic chronic heart failure in late stage of the postinfarction remodeling

D. A. Lashkul

**Aim.** Investigate the levels of fibrosis markers, state of renal function in patients with chronic heart failure in late stage of the postinfarction remodeling.

**Methods and results.** Features of the fibrosis markers and renal function depending on the prior myocardial infarction were identified in 318 patients with ischemic chronic heart failure using ELISA, echocardiography. Activity biomarkers (galectin-3, ST2, NGAL, PICP, cystatin C), estimated glomerular filtration rate, structural and functional parameters of the heart were studied. It was established that the presence of prior myocardial infarction in chronic heart failure was accompanied by the increasing of NT-proBNP, galectin-3, PICP, NGAL and was characterized by structural remodeling of the left atrium with increased systolic pressure in the pulmonary artery, the deterioration of systolic and diastolic function.

**Conclusion.** Galectin-3, PICP, NGAL can be used as new therapeutic targets in patients with myocardial infarction to reduce the degree of fibrosis, inflammation and for preventing development of chronic heart failure and renal dysfunction.

**Key words:** Heart Failure, Biomarkers, Fibrosis, Kidney.

Запорожье medical journal 2015; №4 (91): 31–34

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – одна з основних проблем здоров'я суспільства і, незважаючи на досягнуті успіхи в лікуванні, залишається головною причиною смертності та інвалідизації населення [1]. Оскільки все більше пацієнтів виживає після інфаркту міокарда (ІМ), збільшується захворюваність на хронічну серцеву недостатність (ХСН). Після інфаркту серце зазнає ряд структурних змін, котрі регулюються клітинними та молекулярними механізмами і мають назву «ремоделювання» [2]. Апоптоз і некроз

кардіоміоцитів із втратою надалі скорочувальної здатності міокарда викликають каскад імунологічних запальних шляхів клітинної діяльності, що сприяють репарації й унікальній структурній перебудові лівого шлуночка (ЛШ) за участю інфарктної зони та життєздатного міокарда. Ремоделювання ЛШ на ранній стадії є наслідком стоншення та розширення стінки міокарда (розширення інфаркту); в пізній фазі ремоделювання ЛШ є вторинною архітектурною перебудовою вцілілого міокарда за участю гіпертрофії



міоцитів, інтерстиціального фіброзу та розширення ЛШ [3]. Механізми післяінфарктного ремоделювання, що зумовлені взаємодією як клітинних, так і позаклітинних факторів, починаються відразу після оклюзії коронарної артерії з деградації нормального позаклітинного матриксу, міграції клітин запалення до місця пошкодження та індукції біологічно активних пептидів [4].

Частота ХСН і хронічної хвороби нирок (ХХН) неухильно зростає зі старінням населення. Серцева недостатність і ХХН часто співіснують, можуть бути пов'язані загальними факторами ризику (гіпертензія, цукровий діабет, атеросклероз), патогенетичними механізмами, активацією симпатичної нервової системи, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, запаленням та оксидативним стресом. Серцева дисфункція може призвести до ниркової дисфункції та навпаки [5].

Раннє виявлення пацієнтів із порушенням функції нирок і високим серцево-судинним ризиком сприятиме своєчасному лікуванню. Актуальним залишається пошук нових надійних біомаркерів для діагностики, прогнозування смертності та профілактики ускладнень прогресування ХСН.

#### Мета роботи

Дослідити рівні маркерів фіброзу, стан ниркової функції в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю на етапі пізнього післяінфарктного ремоделювання.

#### Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали на базі відділення аритмій і серцевої недостатності КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» відповідно до стандартів належної клінічної практики (Good Clinical Practice) і принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалений Етичним комітетом Запорізького державного медичного університету. Отримали письмову інформовану згоду всіх учасників на участь у дослідженні. Обстежили 318 хворих (262 чоловіки та 56 жінок) із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу, середній вік – 59 [53–67] років. ХСН діагностували і оцінювали відповідно до Рекомендацій з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності [6]. Пацієнтів поділили на дві групи залежно від наявності в анамнезі ІМ. Першу групу становили 240 (75,5%) хворих на ХСН з ІМ в анамнезі (не менш як 6 місяців після епізоду), другу групу – 78 (14,5%) хворих на ХСН ішемічного генезу без ІМ в анамнезі. Хронічну серцеву недостатність 2 функціонального класу (ФК) діагностовано у 114 (35,8%) хворих, 3 ФК – у 188 (59,1%), 4 ФК – у 16 (5,1%) пацієнтів. Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за формулою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Відповідно до KDIGO (2013), ниркову дисфункцію визначали як легке зниження ШКФ від 60 до 89 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> та помірне зниження ШКФ нижче ніж 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> протягом 3 місяців і більше з ознаками пошкодження нирок або без них, що відповідає дефініції хронічна хвороба нирок [7].

Допплер-ехокардіографічне дослідження виконували на апараті «VIVID 3 Expert», («General Electric», США) за

стандартною методикою. Визначали передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП), індекс об'єму лівого передсердя (ІОЛП), передньо-задній розмір лівого шлуночка (ЛШ) в систолу (КСР) і діастолу (КДР), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) і задньої стінки (ТЗС) ЛШ в діастолу, розраховували фракцію викиду (ФВ) ЛШ, масу міокарда (ММ) ЛШ, індекс ММ (ІММ) ЛШ як співвідношення ММ ЛШ до площі поверхні тіла. Обчислювали відносну товщину стінок (ВТС) міокарда ЛШ за формулою:  $VTC = (TMSP + TZS) / KDR$ . В імпульсному доплерівському режимі вивчалися показники трансмітрального потоку: максимальна швидкість швидкого раннього діастолічного наповнення (Е) та максимальна швидкість (А) наповнення лівого шлуночка під час систоли лівого передсердя (см/с), їх відношення (Е/А); співвідношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення до максимальної швидкості ранньої діастолічної хвилі руху фіброзного кільця мітрального клапана ( $E/E_{ann}$ ) за даними тканинної доплерографії. Діагностику аневризми ЛШ виконували з урахуванням клінічних, електрокардіографічних та ехокардіографічних даних.

Зразки крові для визначення рівнів N-кінцевого фрагмента натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), цистатину С (ЦисС) – стимулюючий фактор росту, що експресується геном 2 (ST2), галектину-3, матричної металопротеїнази-9 (ММП-9), тканинного інгібітора металопротеїнази-1 (ТІМП-1), С-термінального проколагену пропептиду І типу (P1CP), нейтрофільний желатиназо-асоційований ліпокалін (NGAL) відбирали безпосередньо після верифікації діагнозу, центрифугували, а потім заморожували та зберігали при -70°C, доки не були виконані аналізи. Вміст відзначених маркерів вимірювали за допомогою техніки ELISA (імуноферментний аналіз) із використанням наборів фірми «Biomedica Slovakia s.r.o.» (Братислава, Словацька Республіка), «BioVendor» (Брно, Чеська Республіка), «R&D Systems» (Міннеаполіс, США), «Bender MedSystems» (Відень, Австрія), «Uscn Life Science Inc.» (Ухань, КНР) в Навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету (начальник – професор А. В. Абрамов). Калібрування виконано відповідно до заводських рекомендацій та нормалізовано за стандартною кривою.

Статистично результати опрацювали за допомогою пакета програм «Statistica 6.0» (пакет StatSoft Inc, США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Усі дані представлені у вигляді середнього значення (М), стандартного відхилення ( $\pm SD$ ), медіани (Me), міжквартильного інтервалу (МКІ). Гіпотезу про нормальність розподілу показників, що досліджували, перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk test). Для порівняння статистичних характеристик у різних групах використовували множинне порівняння за однофакторним дисперсійним аналізом Крускала-Уолліса (Kruskal-Wallis ANOVA), з попарним зіставленням за критерієм Манна-Уїтні (Mann-Whitney U Test). Для аналізу таблиць спряженості 2×2 при порівнянні категоризованих змінних застосовували двосторонній точний критерій Фішера або  $Chi^2$  тест. Для аналізу спрямованості та сили



зв'язку між певними показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів Спірмена. Відмінності вважали вірогідними при значеннях  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

Аналіз демографічних, клініко-лабораторних і структурно-функціональних змін у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу представлений у таблиці 1. Групи порівняні за віком, статтю, наявністю артеріальної гіпертензії та цукрового діабету в анамнезі. У хворих на ХСН ішемічного генезу без ІМ на 11,1% ( $p=0,03$ ) частіше виявлені різні форми фібриляції передсердь.

Таблиця 1

#### Загальна характеристика хворих

Показники, одиниці вимірювання	ХСН з ІМ, (n=240)	ХСН без ІМ, (n=78)	p
<b>Демографічні та анамнестичні дані</b>			
Вік, роки	59 [53-66]	60 [54-69]	0,26
Чоловіки, n (%)	203 (84,6)	59 (75,6)	0,07
АГ, n (%)	215 (89,6)	70 (89,7)	0,81
ФП, n (%)	41 (17,1)	22 (28,2)	0,03
Цукровий діабет, n (%)	49 (20,4)	12 (15,4)	0,31
ФВ<45%, n (%)	92 (38,3)	21 (26,9)	0,06
<b>Клініко-лабораторні дані</b>			
ФК по NYHA, М±m	2,68±0,62	2,62±0,65	0,46
ШКФ, мл/хв/1,73м <sup>2</sup>	75,6 [68,1-86,4]	81,3 [70,8-95,0]	0,001
Цистатин С, нг/мл	1223 [1000-1541]	1113 [955-1333]	0,48
NT-proBNP, нг/мл	463 [132-900]	106 [26-318]	0,04
РІСР, пг/мл	94 [86-106]	89 [78-102]	0,03
ST2, пг/мл	1284 [1119-1646]	1528 [1151-1704]	0,4
Галектин-3, нг/мл	6,2 [1,57-10,1]	2,3 [0,4-6,8]	0,05
NGAL, нг/мл	29,4 [21,3-46,2]	27,0 [24,9-41,4]	0,69
<b>Гемодинамічні показники</b>			
ІОЛП, см <sup>3</sup> /м <sup>2</sup>	11,4 [9,2-15,4]	13,4 [10,5-21,3]	0,004
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	148 [127-175]	144 [117-180]	0,35
ФВ, %	49,4 [39,0-60,3]	57,2 [44,3-67,8]	0,0001
КДО, мл	137 [98-160]	126 [103-151]	0,02
Е/Е <sub>ann</sub>	9,8 [7,2-11,5]	7,8 [6,1-9,9]	0,04
ТЛАСист., мм рт.ст.	29,4 [23,9-41,9]	28,1 [22,8-38,6]	0,73

З порівняння показників фільтраційної спроможності нирок на тлі зниження середніх значень в обох групах, наявність ІМ в анамнезі асоціюється з більш вагомим зниженням ШКФ (на 7,0%;  $p=0,001$ ). Встановили, що у хворих на ХСН, які перенесли інфаркт міокарда, підвищені рівні маркерів нейрогуморальної активації та біомеханічного стресу: NT-proBNP (у 4,4 раза,  $p=0,04$ ), РІСР (на 5,3%,  $p=0,03$ ), галектину-3 (у 2,7 раза,  $p=0,05$ ). При аналізі маркерів ниркової функції встановили тенденцію до підвищення вмісту цистатину С (на 9,1%,  $p=0,48$ ) та NGAL (на 8,2%,  $p=0,69$ ).

Наявність інфаркту міокарда в анамнезі у хворих на ХСН супроводжується більш вираженим ремоделюванням серця зі збільшенням КДО (на 11,9%,  $p=0,02$ ), інтегрального показника діастолічної функції та кінцево-діастолічного тиску Е/Е<sub>ann</sub> (на 20,4%,  $p=0,04$ ), зниженням фракції викиду ЛШ (на 8,6%,  $p=0,0001$ ). Слід відзначити, що систолічна дисфункція ЛШ (ФВ<45%) визначена у 38,3% хворих з ІМ

і у 26,9% хворих без ІМ в анамнезі ( $p=0,06$ ). Індексований показник об'єму лівого передсердя був більшим (на 8,5%,  $p=0,004$ ) у групі хворих на ХСН без ІМ, це можна пояснити більшою поширеністю в цій групі фібриляції передсердь.

У групі хворих на ХСН з ІМ встановили такі кореляційні взаємозв'язки: NT-proBNP із цистатином С ( $r=0,46$ ;  $p=0,0005$ ), NGAL ( $r=0,45$ ;  $p=0,004$ ), ST2 ( $r=0,38$ ;  $p=0,02$ ), ІОЛП ( $r=0,39$ ;  $p=0,04$ ), ФВ ( $r=-0,37$ ;  $p=0,006$ ), ТЛАСист. ( $r=0,51$ ;  $p=0,001$ ). ЦисС з NGAL ( $r=0,46$ ;  $p=0,001$ ), ІОЛП ( $r=0,59$ ;  $p=0,0006$ ), ІММЛШ ( $r=0,37$ ;  $p=0,002$ ), ТЛАСист. ( $r=0,31$ ;  $p=0,04$ ), ST2 з ТЛАСист. ( $r=0,40$ ;  $p=0,01$ ). NGAL з ІОЛП ( $r=0,47$ ;  $p=0,0006$ ).

Ремоделювання міокарда лівого шлуночка в пізньому післяінфарктному періоді відбувається здебільшого за участю екстрацелюлярного матриксу. Один із сироваткових маркерів синтезу колагену, що показує стан обміну колагену – РІСР. Його роль як маркера синтезу колагену визначена при різних серцево-судинних захворюваннях, але дотепер недостатньо досліджена залежно від перенесеного ІМ [8]. РІСР – маркер серцевого ремоделювання, використовують для моніторингу впливу різних препаратів, зокрема антагоністів альдостерону [9]. Виявили більш високий рівень РІСР у пацієнтів з ІМ, порівнюючи з контрольною групою, це вказує на те, що у процесі обміну колагену РІСР може відігравати значущу роль у післяінфарктному ремоделюванні.

У пацієнтів на хронічну серцеву недостатність не ішемічного генезу рівень ST2 корелює з гемодинамічними показниками, що показують перед- та післянавантаження правого і лівого шлуночків, а ЧСС і тиск у правих відділах серця були незалежними предикторами ST2 при множинному регресійному аналізі [10]. При довгостроковому спостереженні в пацієнтів зі стабільною ІХС ST2 є предиктором смерті з усіх причин, зокрема серцево-судинної, незалежно від клінічних показників та інших біомаркерів, включаючи NT-proBNP, високочутливий С-реактивний білок, інтерлейкін-6, високочутливий тропонін Т і галектин-3 [11].

Роль галектину-3 в патогенезі кардіального фіброзу включає набір додаткових макрофагів, міофібробластів і фібробластів, що призводить до клітинної проліферації та секреції проколагену після механічної й нейрогуморальної стимуляції, до секреції галектину-3 макрофагами [12]. Спостерігається значна кореляційна залежність між рівнем галектину-3 та дифузним міокардіальним фіброзом за даними магнітно-резонансного дослідження з гадолінієм у хворих на стабільну ІХС [13]. Виявлені більш високі рівні галектину-3 в пацієнтів з ІМ, це вказує на те, що галектин-3 може відігравати вирішальну роль у міграції запальних клітин.

Новий біомаркер нейтрофільний желатиназо-асоційований ліпокалін (NGAL) активно вивчається як маркер гострого ураження нирок [14]. На тлі суттєвого зниження ШКФ виявили підвищення вмісту NGAL і цистатину С. Крім того, встановлені прямі кореляційні зв'язки між NGAL та NT-proBNP, ІОЛП.

Дані дають змогу припустити, що галектин-3, РІСР, NGAL можна використовувати як нову терапевтичну ціль у пацієнтів з ІМ для зменшення ступеня фіброзу, запалення й запобігання розвитку хронічної серцевої недостатності та ниркової дисфункції.

**Висновки**

1. У хворих на хронічну серцеву недостатність з ІМ в анамнезі окремі маркери фіброзу (галектин-3, P1CP) відіграють важливу роль у процесі післяінфарктного ремоделювання лівого шлуночка, що супроводжується більш вираженою втратою ниркової функції (ШКФ, NGAL).

2. Післяінфарктне ремоделювання характеризується тісними кореляційними взаємозв'язками між новими маркера-

ми фіброзу (галектин-3, ST2), нирковою функцією (NGAL) та окремими структурно-функціональними показниками серця (ЮЛП, ТЛА<sub>сист.</sub>).

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні прогностичної ролі маркерів і розробленні сучасної стратегії лікування ІМ із метою профілактики та уповільнення розвитку хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу та ниркової дисфункції.

**Список літератури**

1. Mozaffarian D. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2015 Update: A Report From the American Heart Association / D. Mozaffarian, E. Benjamin, A. Go et al. // *Circulation*. – Vol. 131. – Issue 4. – P.434–441.
2. Gajarsa J.J. Left ventricular remodeling in the post-infarction heart: a review of cellular, molecular mechanisms, and therapeutic modalities / J.J. Gajarsa, R.A. Kloner // *Heart Fail Rev*. – 2011. – Vol. 16(1). – P. 13–21.
3. Fraccarollo D. Novel therapeutic approaches to post-infarction remodelling / D. Fraccarollo, P. Galuppo, J. Bauersachs // *Cardiovasc Res*. – 2012. – Vol. 94(2). – P. 293–303.
4. Ferroni P. Serum metalloproteinase 9 levels in patients with coronary artery disease: a novel marker of inflammation / P. Ferroni, S. Basili, F. Martini et al. // *J Investig Med*. – 2003. – Vol. 51. – P. 295–300.
5. The role of the kidney in heart failure / M. Metra, G. Cotter, M. Gheorghide et al. // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33. – P. 2135–2143.
6. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрий та ін. // *Серцева недостатність*. – 2012. – №3. – С. 60–96.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Suppl.* – 2013. – Vol. 3. – P. 1–150.
8. Gluba A. An update on biomarkers of heart failure in hypertensive patients / A. Gluba, A. Bielecka, D.P. Mikhailidis et al. // *J Hypertens*. – 2012. – Vol. 30. – P. 1681–1689.
9. Swartz M.F. Elevated pre-operative serum peptides for collagen I and III synthesis result in post-surgical atrial fibrillation / M.F. Swartz, G.W. Fink, M.F. Sarwar et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2012. – Vol. 60(18). – P. 1799–1806.
10. Soluble ST2 reflects hemodynamic stress in non-ischemic heart failure / K. Broch, A. Andreassen, T. Ueland et al. // *International Journal Of Cardiology*. – 2015. – Vol. 179. – P. 378–384.
11. Richards A. ST2 in Stable and Unstable Ischemic Heart Diseases / A. Richards, S. Di Somma, T. Mueller // *The American Journal Of Cardiology*. – 2015. – Vol. 115(7). – 48B–58B.
12. The relationship between serum galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients / Y.H. Lin, L.Y. Lin, Y.W. Wu et al. // *Clin Chim Acta*. – 2009. – Vol. 409. – P. 96–99.
13. Lepojärvi E. Serum PINP, PIIINP, galectin-3, and ST2 as surrogates of myocardial fibrosis and echocardiographic left ventricular diastolic filling properties / E. Lepojärvi, O. Piira, E. Pääkkö et al. // *Frontiers In Physiology*. – 2015. – Vol. 6.
14. Kirbiš S. The role of urine neutrophil gelatinase – associated lipocalin (NGAL) in acute heart failure in patients with ST – elevation myocardial infarction / S. Kirbiš, M. Gorenjak, A. Sinkovič // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2015. – Vol. 15(1). – P. 49.
1. Mozaffarian, D., Benjamin, E., Go, A., Arnett, D., Blaha, M., Cushman, M., et al. (2015). Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2015 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 131(4), 434–441. doi:10.1161/cir.000000000000157.
2. Gajarsa, J., & Kloner, R. (2010). Left ventricular remodeling in the post-infarction heart: a review of cellular, molecular mechanisms, and therapeutic modalities. *Heart Failure Reviews*, 16(1), 13–21. doi:10.1007/s10741-010-9181-7
3. Fraccarollo, D., Galuppo, P., & Bauersachs, J. (2012). Novel therapeutic approaches to post-infarction remodelling. *Cardiovascular Research*, 94(2), 293–303. doi:10.1093/cvr/cvs109.
4. Ferroni, P., Basili, S., Martini, F., Cardarelli, C., Ceci, F., Di Franco, M., et al. (2003). Serum Metalloproteinase 9 Levels in Patients with Coronary Artery Disease: A Novel Marker of Inflammation. *Journal Of Investigative Medicine*, 51(05), 295. doi:10.2310/6650.2003.3563.
5. Metra, M., Cotter, G., Gheorghide, M., Dei Cas, L., & Voors, A. (2012). The role of the kidney in heart failure. *European Heart Journal*, 33(17), 2135–2142. doi:10.1093/eurheartj/ehs205.
6. Voronkov, L. G., Amosova, K. M., Bahrii, A. E., Dziak, H. V., Diadyk, O. I., Zharinov, O. Y., et al. (2012). Rekomendatsii z diahnostryky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti [Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure]. *Sertseva nedostatnist, 3*, 60–96 [in Ukrainian].
7. (2013). Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*, 3(1), 1–150. doi:10.1038/kisup.2012.73.
8. Gluba, A., Bielecka, A., Mikhailidis, D., Wong, N., Franklin, S., Rysz, J., & Banach, M. (2012). An update on biomarkers of heart failure in hypertensive patients. *Journal Of Hypertension*, 30(9), 1681–1689. doi:10.1097/hjh.0b013e3283569a9c.
9. Swartz, M., Fink, G., Sarwar, M., Hicks, G., Yu, Y., Hu, R., et al. (2012). Elevated Pre-Operative Serum Peptides for Collagen I and III Synthesis Result in Post-Surgical Atrial Fibrillation. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 60(18), 1799–1806. doi:10.1016/j.jacc.2012.06.048.
10. Broch, K., Andreassen, A., Ueland, T., Michelsen, A., Stueflotten, W., Aukrust, P., et al. (2015). Soluble ST2 reflects hemodynamic stress in non-ischemic heart failure. *International Journal Of Cardiology*, 179, 378–384. doi:10.1016/j.ijcard.2014.11.003.
11. Richards, A., Di Somma, S., & Mueller, T. (2015). ST2 in Stable and Unstable Ischemic Heart Diseases. *The American Journal Of Cardiology*, 115(7), 48B–58B. doi:10.1016/j.amjcard.2015.01.041.
12. Lin, Y., Lin, L., Wu, Y., Chien, K., Lee, C., Hsu, R., et al. (2009). The relationship between serum galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients. *Clinica Chimica Acta*, 409(1–2), 96–99. doi:10.1016/j.cca.2009.09.001.
13. Lepojärvi, E., Piira, O., Pääkkö, E., Lammontausta, E., Risteli, J., Miettinen, J., et al. (2015). Serum PINP, PIIINP, galectin-3, and ST2 as surrogates of myocardial fibrosis and echocardiographic left ventricular diastolic filling properties. *Frontiers In Physiology*, 6. doi:10.3389/fphys.2015.00200.
14. Kirbiš, S., Gorenjak, M., & Sinkovič, A. (2015). The role of urine neutrophil gelatinase – associated lipocalin (NGAL) in acute heart failure in patients with ST – elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord*, 15(1). doi:10.1186/s12872-015-0054-9.

**References****Відомості про автора:**

Лашкул Д. А., к. мед. н., доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, E-mail: lashkuld@gmail.com.

**Сведения об авторе:**

Лашкул Д. А., к. мед. н., доцент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: lashkuld@gmail.com.

**Information about author:**

Lashkul D. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Disease 1, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: lashkuld@gmail.com.

Поступила в редакцию 20.08.2015 г.