

УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4-149-162

## БИОМАРКЕРЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.У. Хамадьянова<sup>1</sup>, А.Р. Валинуров<sup>2</sup>, Ю.А. Трусов<sup>3</sup>, Е.Е. Игнатикова<sup>4</sup>, В.В. Плечев<sup>1</sup>,  
К.А. Назмиева<sup>1</sup>, Д.И. Зарипов<sup>1</sup>, Я.А. Тюшевских<sup>1</sup>, А.Р. Бакиева<sup>1</sup>, К.Т. Насибуллина<sup>1</sup>,  
Р.М. Арсланов<sup>1</sup>, О.Е. Зиннурова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ленина, 3, Уфа, Российская Федерация, 450008; <sup>2</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Октябрьский сосудистый центр», 36-й микрорайон, 1, Октябрьский, Российская Федерация, 452613; <sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чапаевская, 89, Самара, Российская Федерация, 443099; <sup>4</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Российская Федерация, 295051

### Основные положения

• В педиатрии биомаркеры сердечной недостаточности особенно важны для раннего выявления и стратификации риска пациентов с системными заболеваниями и связанным с ними риском раннего развития сердечной недостаточности. Новые биомаркеры обладают определенными прогностическими преимуществами, но и некоторыми ограничениями, особенно в педиатрии из-за низкой специфичности и недостаточности данных о долгосрочном применении. Таким образом, прогностическая ценность этих биомаркеров полностью не подтверждена и требует дальнейшего изучения для широкого клинического применения.

### Резюме

Сердечная недостаточность (СН) у детей может развиваться по разным причинам, которые зависят от возраста. Например, в период новорожденности и в раннем возрасте главной причиной являются врожденные пороки сердца, кардиомиопатия и воспалительные заболевания сердца. У детей применение биомаркеров с целью диагностики СН оставалось в основном «научным» из-за различий в механизме, лежащем в основе сердечной дисфункции, а также из-за трудностей унификации ввиду влияния возраста на уровни исследуемых маркеров. Цель исследования – анализ литературы и систематизация биомаркеров в соответствии с патофизиологическими механизмами, способствующими развитию СН у детей. Авторы провели электронный поиск публикаций в базах данных PubMed, Google Scholar и eLIBRARY. Новые биомаркеры обладают определенными прогностическими преимуществами, но и некоторыми ограничениями, особенно в педиатрии из-за низкой специфичности и недостаточности данных о долгосрочном применении. Таким образом, прогностическая ценность этих биомаркеров полностью не подтверждена и требует дальнейшего изучения для широкого клинического применения. Панели с несколькими маркерами становятся все более многообещающими, однако для улучшения понимания индивидуальной терапии СН под контролем биомаркеров требуется больше клинических исследований.

### Ключевые слова

Сердечная недостаточность • Биомаркеры • Педиатрия • Дети • Прогноз • Лечение

Поступила в редакцию: 17.08.2023; поступила после доработки: 08.10.2023; принята к печати: 02.11.2023

Для корреспонденции: Аида Ульфатовна Хамадьянова, vkomissiya@inbox.ru; адрес: ул. Ленина, 3, Уфа, Российская Федерация, 450008

Corresponding author: Aida U. Hamadyanova, vkomissiya@inbox.ru; address: 3, Lenin St., Ufa, Russian Federation, 450008

## BIOMARKERS OF HEART FAILURE IN PEDIATRIC PRACTICE

A.U. Khamadyanova<sup>1</sup>, A.R. Valinurov<sup>2</sup>, Yu.A. Trusov<sup>3</sup>, E.E. Ignatikova<sup>4</sup>, V.V. Plechev<sup>1</sup>,  
K.A. Nazmieva<sup>1</sup>, D.I. Zaripov<sup>1</sup>, Ya.A. Tyushevskikh<sup>1</sup>, A.R. Bakieva<sup>1</sup>, K.T. Nasibullina<sup>1</sup>,  
R.M. Arslanov<sup>1</sup>, O.E. Zinnurova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University, 3, Lenin St., Ufa, Russian Federation, 450008; <sup>2</sup> Limited Liability Company "Oktyabrsky Vascular Center", 36th Microdistrict, 1, Oktyabrsky, Russian Federation, 452613; <sup>3</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 89, Chapaevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099; <sup>4</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University", 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Russian Federation, 295051

### Highlights

• In pediatrics, biomarkers of heart failure (HF) are particularly important for early detection and risk stratification of patients with systemic diseases and the associated risk of early development of HF. New biomarkers have certain prognostic advantages, but also some limitations, especially in pediatrics due to low specificity and insufficient data on long-term use. Thus, the prognostic value of these biomarkers has not been fully confirmed and requires further study for wide clinical use.

### Abstract

Heart failure (HF) in children can develop for various reasons, which depend on the age of the patient. For example, during the neonatal period and at an early age, the main cause is congenital heart defects, cardiomyopathy and inflammatory heart diseases. In children, the use of biomarkers for the diagnosis of HF remained mostly "scientific" due to differences in the mechanism underlying cardiac dysfunction, as well as due to the difficulties of unification due to the influence of age on the levels of the markers studied. The aim of the study is to analyze the literature and systematize biomarkers in accordance with the pathophysiological mechanisms that contribute to the development of HF in children. The authors conducted a search for publications in the PubMed, Google Scholar and eLibrary databases. New biomarkers have certain prognostic advantages, but also some limitations, especially in pediatrics due to low specificity and insufficient data on long-term use. Thus, the prognostic value of these biomarkers has not been fully confirmed and requires further study for wide clinical use. Panels with multiple markers are becoming more promising, however, more clinical studies are needed to improve the understanding of biomarker-guided therapy for HF.

### Keywords

Heart failure • Biomarkers • Pediatrics • Children • Prognosis • Treatment

*Received: 17.08.2023; received in revised form: 08.10.2023; accepted: 02.11.2023*

### Список сокращений

МПО – миелопероксидаза	GDF-15	– фактор дифференцировки роста-15
CH – сердечная недостаточность	GSTP1	– глутатион S-трансфераза P1
ADM – аденомедуллин	H-FABP	– сердечный белок, связывающий жирные кислоты
ANP – предсердный натрийуретический пептид	MR-проANP	– среднерегиональный проатриальный натрийуретический пептид
BNP – мозговой натрийуретический пептид	NT-проBNP	– N-концевой пропептид натрийуретического гормона (B-типа)
FABP – белки, связывающие жирные кислоты	sST2	– растворимый белок подавления онкогенности

### Введение

Международное общество трансплантации сердца и легких (ISHLT) определяет сердечную недостаточность (CH) у детей как «клинический и патофизиологический синдром, возникающий в результате дисфункции желудочков, перегрузки объемом или давлением, отдельно или в сочета-

нии» [1]. CH у детей может развиваться по разным причинам, которые зависят от возраста пациента. Например, в период новорожденности и в раннем возрасте главной причиной являются врожденные пороки сердца, кардиомиопатия и воспалительные заболевания сердца, такие как кардиты [2].

В клинической практике регулярно исследуют-

ся различные компоненты плазмы, которые играют активную роль в организме, для диагностики и мониторинга состояния здоровья пациента. У взрослых больных сердечные биомаркеры используют в диагностике СН и для облегчения клинического ведения. Однако у детей их применение оставалось в основном «научным» из-за различий в механизме, лежащем в основе сердечной дисфункции, а также из-за трудностей унификации ввиду влияния возраста на уровни исследуемых маркеров.

В педиатрии биомаркеры СН особенно важны для раннего выявления и стратификации риска пациентов с системными заболеваниями и связанным с ними риском раннего развития СН. Идеальный биомаркер должен обладать следующими характеристиками: высокой чувствительностью и специфичностью, возможностью одновременной обработки множества образцов, коротким временем анализа, низкой стоимостью и хорошей клинической применимостью, что позволит прогнозировать риск СН и планировать тактику лечения [3].

**Цель исследования** – анализ литературы и систематизация биомаркеров в соответствии с патофизиологическими механизмами, способствующими развитию СН у детей.

### Материалы и методы

Авторы провели электронный поиск публикаций в базах данных PubMed, Google Scholar и eLIBRARY с использованием следующих ключевых слов: biomarkers, heart failure, heart defects, CHD, child, pediatric, «сердечная недостаточность», «педиатрия», «дети», «биомаркеры».

### Биомаркеры СН в педиатрической практике

Действующие клинические рекомендации 2020 г. для взрослых включают оценку N-концевого пропептида натрийуретического гормона (В-типа) (NT-проBNP) в качестве исследования первой линии при подозрении на СН из-за его высокой диагностической точности [4]. Аналогичным образом Национальный институт здравоохранения и усовершенствования медицинского обслуживания Великобритании (NICE) рекомендует сердечные тропонины I и T для диагностики острого коронарного синдрома. Однако в действующих рекомендациях ISHLT для педиатров рекомендовано использовать мозговой натрийуретический пептид/NT-проBNP в качестве дополнительного маркера в комплексной оценке детей с установленной СН, но не в качестве самостоятельного теста для установления диагноза [1]. Таким образом, сердечные биомаркеры, как правило, применяют у взрослых, но не у детей. Это связано со сложным, многофакторным механизмом СН у детей и ограниченным числом крупных педиатрических исследований. С учетом того что СН может быть первым признаком структурного забо-

левания сердца и часто является сложным клиническим состоянием, необходим поиск универсального биомаркера с целью облегчения диагностики и прогнозирования течения СН у детей.

### Биомаркеры растяжения миокарда

СН – состояние, при котором сердце не может перекачивать достаточное количество крови для удовлетворения потребностей всех тканей [5]. Это приводит к увеличению объема крови за счет регулирования содержания натрия и удержания воды в организме. Натрийуретические пептиды вырабатываются в клетках предсердий и желудочков из-за перегрузки давлением или объемом [6]. Предсердный (ANP) и мозговой (BNP) натрийуретические пептиды в основном вырабатываются в предсердных и желудочковых кардиомиоцитах. Сердечные натрийуретические гормоны синтезируются кардиомиоцитами в виде прогормонов, то есть проANP и проBNP. Затем в месте секреции они расщепляются на два фрагмента: неактивный предшественник, NT-проANP и NT-проBNP, и активный гормон, ANP и BNP [7].

Основным механическим стимулом для секреции ANP и BNP служит расширение предсердий и желудочков соответственно, хотя результаты исследований показывают, что секрецию могут стимулировать множество других белков/гормонов, включая эндотелин-1, агонисты  $\alpha$ -адренорецепторов и ангиотензин II, глюкокортикоиды, вазопрессин, факторы роста и цитокины [8].

Как ANP, так и BNP связываются с рецептором натрийуретического пептида-A (NPR-A, или гуанилилциклаза-A). Они оказывают сходное действие в тканях-мишенях: снижают сосудистый тонус, увеличивают выведение электролитов и воды, функционально противодействуют ренин-ангиотензин-альдостероновой системе и оказывают антифибротическое и антигипертрофическое действие [9].

NT-проBNP является наиболее широко изученным сердечным биомаркером при детской СН, и хотя на него влияют возраст, пол и основное состояние сердца, он, по-видимому, представляет собой наиболее чувствительный и специфичный биомаркер сердечной дисфункции из доступных. У здоровых детей уровни NT-проBNP наиболее высоки на первом году жизни, а затем неуклонно снижаются на протяжении всего периода детства [10]. Компания Roche разработала эталонные значения для NT-проBNP на основе исследования S. Albers и соавт., в котором приняли участие 408 человек [11]. Эти значения могут быть применены к здоровым детям со структурно нормальным сердцем, чтобы облегчить интерпретацию уровней NT-проBNP. Исследование LIFE Child включало 2 522 ребенка в возрасте от 3 мес. до 18 лет и определяло референтные диапазоны на основе 97,5-го перцентиля для здо-

ровых детей [12]. Авторы подтвердили предыдущие выводы о том, что уровень NT-проBNP повышен на первом году жизни и продемонстрировали устойчивое снижение этого показателя в детском возрасте до уровня взрослого по мере достижения ребенком половой зрелости. Учитывая большую выборку, результаты стоит рассматривать в качестве наиболее точных контрольных диапазонов для 97,5-го перцентиля NT-проBNP у здоровых детей в зависимости от возраста. Однако не существует четкого уровня BNP/NT-проBNP, который можно было бы использовать в качестве эталонного значения для диагностики СН у детей с сопутствующим заболеванием сердца.

Среднерегиональный проатриальный натрийуретический пептид (MR-проANP) – это предсердный натрийуретический пептид, который определяется в форме прогормона из-за его более длительного периода полураспада и большей стабильности в плазме [13]. NT-проBNP и MR-проANP имеют положительную корреляцию с фракцией выброса левого желудочка [14]. Имеются данные о том, что комбинированное использование этих биомаркеров повышает шансы на раннее выявление СН [15]. По сравнению с BNP MR-проANP обладает лучшей диагностической и прогностической ценностью при СН у пациентов с ожирением и нарушением функции почек. Отсутствие достоверных данных и высокая стоимость выступают основными ограничениями для клинического применения MR-проANP по сравнению с другими натрийуретическими пептидами [16].

Данные исследований показывают, что по мере того как пациенты получали лечение и их оценка по шкале NYHA улучшалась, уровень ANP снижался в соответствии с аналогичными исследованиями, посвященными BNP [17, 18]. Этот факт подтверждает, что ANP и BNP функционируют аналогично, поэтому нет необходимости использовать оба показателя в качестве биомаркера СН.

#### **Биомаркеры повреждения миокарда**

На сегодняшний день доступны результаты многочисленных исследований в области биомаркеров повреждения миокарда, поскольку процесс клеточной гибели кардиомиоцитов вследствие апоптоза или некроза лежит в основе развития СН. К гибели кардиомиоцитов приводят различные механизмы, включая ухудшение перфузии тканей, ухудшение снабжения кислородом, повышенная нагрузка на сердечную мышцу, циркулирующие нейрогормоны, активация адренергической системы, воспаление и окислительный стресс [19].

#### *Сердечные тропонины*

Тропонины – кардиоспецифичные белки, из которых состоят тонкие нити, которые наряду с

толстыми нитями образуют саркомер, являющийся сократительным аппаратом кардиомиоцитов [20]. Сердечные тропонины организованы в виде комплекса, состоящего из различных субъединиц. Тропонин С связывает кальций, тропонин I ингибирует сокращение, а тропонин Т способствует сокращению за счет связывания комплекса тропонина с тропомиозином [15]. Тропонин С присутствует в сердечной и скелетных мышцах, в то время как тропонин I и Т кардиоспецифичны. При повреждении кардиомиоцитов тропонин высвобождается в кровотоки и может быть обнаружен почти сразу после наступления гипоксии, что делает полезным его использование при остром коронарном синдроме [21]. В то же время в исследованиях показано, что тропонин I присутствует в плазме крови пациентов с СН без ишемии миокарда [22]. У детей ишемическая болезнь сердца встречается редко и обусловлена воспалительными и структурными нарушениями, а не атеросклерозом коронарных артерий. Таким образом, тропонин играет важную роль в диагностике предполагаемых воспалительных состояний, например перикардита или миокардита, однако его роль в развитии СН менее очевидна. Хотя в руководстве NICE тропонин не рекомендуется использовать в качестве биомаркера для диагностики СН у взрослых, результаты исследований указывают на то, что повышенный уровень тропонина Т ассоциирован с большим риском развития СН. Совместное применение BNP и тропонина Т позволяет более точно прогнозировать неблагоприятные события, чем BNP в отдельности, поскольку данная комбинация дает возможность идентифицировать признаки повреждения миоцитов в дополнение к признакам растяжения [23].

По-видимому, у детей с врожденными пороками сердца исходный уровень тропонина выше, чем у здоровых, независимо от наличия и статуса СН [24]. Исследование детей с СН продемонстрировало корреляцию между уровнями тропонина и клиническими и/или эхокардиографическими признаками СН, однако по сравнению с BNP тропонин остается менее эффективным в диагностическом и прогностическом плане [25]. В небольшом исследовании, включавшем пациентов с единственным желудочком сердца, в котором сравнивались пациенты с клиническими признаками СН и без них, показано, что тропонин I не позволил идентифицировать клинически выраженную СН в этой когорте [26].

Также в литературе представлены исследования, в которых оценивался уровень тропонина у детей с признаками увеличенной пред- и постнагрузки. Результаты показывают, что повышение уровня тропонина очевидно до изменений на стандартной эхокардиограмме [27, 28], а также то, что уровни тропонина были выше у детей с увеличенной постнагрузкой по сравнению с преднагрузкой [29]. Хотя

эти данные и предполагают потенциальную роль тропонина в выявлении повреждения миокарда до обнаружения на эхокардиограмме, неясно, имеет ли это клиническое значение.

Тропонин Т может быть полезным маркером повреждения миокарда во время химиотерапии у детей с лейкозами. Его повышение в плазме крови во время терапии на основе антрациклина связано с напряжением миокарда левого желудочка [30].

#### *Сердечный белок, связывающий жирные кислоты (H-FABP)*

Группа цитоплазматических белков, называемых белками, связывающими жирные кислоты (FABP), продолжает активно изучаться. Среди 9 цитоплазматических FABP, идентифицированных к настоящему времени, FABP-3 преимущественно распределяется в сердечных миоцитах и поэтому чаще называется белком, связывающим жирные кислоты сердечного типа (H-FABP) [31]. Через двадцать минут после повреждения миокарда H-FABP высвобождаются в кровь и достигают пика через три-четыре часа, возвращаются к норме в течение тридцати часов [32]. Повышенный уровень H-FABP в сочетании с BNP признан лучшим предиктором смертности и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СН [33]. У детей с хронической СН повышенный уровень H-FABP ассоциирован с неблагоприятным прогнозом [34].

#### *Глутатион S-трансфераза P1 (GSTP1)*

Глутатион S-трансфераза P1 (GSTP1) является наиболее распространенным изоферментом среди глутатионтрансфераз и играет значительную роль в антиоксидантной защите [3], она также может действовать как ингибитор фактора некроза опухоли-альфа (TNF $\alpha$ ) [35]. У пациентов с СН повышенная экспрессия GSTP1 связана с клеточным ответом на окислительный стресс и воспаление [35]. GSTP1 является более специфичным предиктором функции левого желудочка у пациентов с СН по сравнению с NT-проBNP [36]. В педиатрии GSTP1 ассоциируется с кардиотоксичностью у пациентов, получавших доксорубин. Сниженная активность GSTP1 увеличивает риск повреждения кардиомиоцитов активными формами кислорода [37].

#### *Биомаркеры ремоделирования миокарда*

Ремоделирование матрикса, приводящее к фиброзу миокарда, является решающим фактором в прогрессировании СН, о чем свидетельствует нарушение систолической и диастолической функции желудочков [38].

#### *Галектин-3*

Галектин-3 – многофункциональный белок, который влияет на рост клеток, дифференцировку,

апоптоз, ангиогенез, воспаление, рост опухолей и фиброгенез. Он широко распространен в тканях по всему человеческому организму, и хотя исходные уровни его экспрессии варьируют в разных органах, он индуцируется повреждением миокарда. Благодаря экспрессии в активированных макрофагах и поврежденных кардиомиоцитах он индуцирует пролиферацию фибробластов и отложение коллагена, что в конечном итоге приводит к снижению функции сердца [39].

Данные исследований детей с СН показывают, что уровни галектина-3 положительно коррелируют как с клиническими признаками СН, так и фракцией выброса на эхокардиограмме. N. Saleh и соавт. провели исследование детей, страдающих застойной СН, результаты которого показали положительную корреляцию между функциональными классами хронической сердечной недостаточности по R.D. Ross и уровнями галектина-3. Галектин-3 имел лучшую диагностическую ценность, чем оценка СН по Ross, в ранней диагностике СН в исследуемой когорте [40]. Аналогичным образом в перекрестном исследовании детей и взрослых с СН оценка по шкале NYHA положительно коррелировала с уровнями галектина-3, а галектин-3 отрицательно коррелировал с фракцией выброса и положительно коррелировал с уровнями NT-проBNP [41].

Однако роль галектина-3 в определении долгосрочного прогноза неопределенна, поскольку в некоторых исследованиях не обнаружено значимой корреляции между исходными уровнями галектина-3 и отдаленными исходами и смертностью [42].

Галектин-3 может участвовать в контроле ответа на медикаментозное лечение СН. В одном исследовании отмечено, что уровень галектина-3 среди детей с СН был ниже у пациентов, получавших спиронолактон, предположительно из-за улучшения сердечной функции. Исследование взрослых и детей с СН показало, что взрослые с более низким уровнем галектина-3, получавшие статины, имели лучший ответ на лечение по сравнению с теми, у кого уровень был выше, что делает возможным использование галектина-3 в качестве маркера прогнозирования и оценки терапии при ранней СН [41, 43].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что галектин-3 может играть определенную роль в диагностике и мониторинге СН у детей, а также может быть критерием оценки медикаментозной терапии. Однако необходимы дальнейшие крупные исследования, в которых необходимо сравнить уровни галектина-3 и NT-проBNP при установленной детской СН.

#### *Растворимый белок подавления онкогенности (sST2)*

Растворимый белок подавления онкогенности 2 (sST2) является интересным биомаркером СН из-

за участия в процессах воспаления, фиброза и нагрузки на сердечную мышцу [44]. Существует две изоформы белка ST2 – трансмембранная изоформа ST2L и растворимая изоформа sST2. Трансмембранная изоформа обладает иммуномодулирующей функцией через сигнальный путь интерлейкина-33 (IL-33) [45]. Механическое растяжение сердечных фибробластов и кардиомиоцитов активирует сигнальный путь через IL-33, который предотвращает гипертрофию кардиомиоцитов. Взаимодействие IL-33 и ST2 усиливается в ответ на миокардиальный стресс и играет кардиопротекторную роль [46]. С другой стороны, растворимая форма – sST2 – снижает кардиопротекторный эффект IL-33 [47].

Существует ограниченное число исследований, посвященных главным образом детской СН и сыровоточным уровням sST2, и не все результаты согласуются. В небольшом исследовании, включающем сравнение уровней биомаркеров у детей и взрослых до и после введения вспомогательного устройства для желудочков, обнаружено, что уровни sST2 были значительно выше у детей с СН, чем у здоровых детей. Авторы также определили, что уровни sST2 были выше у детей по сравнению со взрослыми во все моменты времени [48]. Однако проспективное контролируемое исследование пациентов с СН показало, что sST2 не имело существенной разницы между пациентами с СН и контрольной группой [49].

В лонгитюдном исследовании пациентов с кровообращением Фонтена исходно более высокие уровни sST2 были связаны с повышенной вероятностью нежелательных явлений, но никаких предельных значений предложено не было [50]. S.J. Ghelani и коллеги обнаружили, что sST2 отрицательно коррелирует с фракцией выброса у клинически стабильных пациентов с кровообращением Фонтена, но оно не было статистически значимым и проявлялось хуже, чем NT-проBNP и тропонин [51].

sST2 может играть определенную роль в диагностике и мониторинге СН у детей, но, учитывая различия в патофизиологии по сравнению со взрослыми, его использование может быть ограничено и требует дальнейших исследований перед рутинным применением.

#### *МикроРНК*

МикроРНК – это небольшие некодирующие РНК, которые имеют длину от 18 до 24 нуклеотидов [52], они являются частью процессов ремоделирования миокарда, приводящих к гипертрофии сердца и фиброзу, следовательно, вовлечены в развитие и прогрессирование СН [53]. Таким образом, микроРНК становятся все более ценными в качестве потенциального биомаркера для оценки и прогнозирования терапии СН. Более того, комбинации микроРНК могут быть использованы для

дифференциальной диагностики СН с сохраненной фракцией выброса от СН со сниженной фракцией выброса [54]. Однако все еще существуют некоторые ограничения для их клинического применения, особенно из-за вариабельности измерений и неясной патофизиологической роли. В педиатрии микроРНК выступает прогностическим фактором отдаленных исходов у детей с дилатационной кардиомиопатией [55].

#### *Биомаркеры воспаления*

Хроническое воспаление является одним из ключевых механизмов развития СН и связано с прогрессированием СН. Медиаторы воспаления оказывают непосредственное воздействие на сердечную мышцу, а также на адренергическую систему, что приводит к гипертрофии, фиброзу и нарушению сердечной функции [2]. В группу воспалительных биомаркеров СН входят «классические» биомаркеры, такие как С-реактивный белок и высокочувствительный С-реактивный белок, TNF- $\alpha$ , IL-6, а также некоторые новые биомаркеры. Противовоспалительная терапия находится на стадии изучения у пациентов с СН [56].

#### *Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15)*

Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) – многофункциональный цитокин, который входит в состав трансформирующих факторов роста  $\beta$ , а также обладает антигипертрофическим действием [57]. Повышенная экспрессия GDF-15 имеет кардиопротекторную функцию, которая наблюдалась при СН, атеросклерозе и эндотелиальной дисфункции. GDF-15 ассоциирован с воспалением, злокачественными новообразованиями, заболеваниями легких, сахарным диабетом и заболеваниями почек [57]. GDF-15 представляет собой многообещающий прогностический фактор у пациентов с СН с сохраненной фракцией выброса [58]. Также продолжаются исследования терапевтических возможностей GDF-15, посвященные клинической эффективности таргетной терапии при кардиометаболических заболеваниях [59]. В педиатрии уровень GDF-15 положительно коррелирует со степенью сердечной функции у пациентов с врожденным пороком сердца [60].

#### *Эндотелиальные микрочастицы и эндотелиальные клетки-предшественники*

Эндотелиальные микрочастицы и эндотелиальные клетки-предшественники ассоциированы с нарушением функции эндотелия и системным воспалением. Клинические исследования показали связь между соотношением эндотелиальных микрочастиц и клеток-предшественников со стадией СН. Однако неясно, является ли это хорошим предиктором для определения направления лечения [61].

### Биомаркеры нейрогуморальной активации

СН характеризуется активацией нейрогуморальной системы, в частности симпатической нервной системы. На начальной стадии СН организм пытается обеспечить адекватную перфузию тканей с помощью компенсаторных механизмов, включая активацию симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, снижение активности парасимпатической системы и нарушение регуляции сигнального пути с помощью оксида азота и синтеза воспалительных цитокинов [62].

В дополнение к классическим биомаркерам нейрогуморальной активации, таким как норадреналин, активность ренина плазмы, ангиотензин II и альдостерон, новые биомаркеры также служат предметом научных исследований.

#### *Адреномедуллин*

Адреномедуллин (ADM) – это пептид, обнаруживаемый в высоких концентрациях в мозговом веществе надпочечников, желудочках, почках и легких. Эндотелиальные клетки активно синтезируют и секретируют ADM, обладающий сосудорасширяющим действием [63]. Концентрация ADM в плазме крови положительно коррелирует со стадией СН, фракцией выброса и диастолической дисфункцией левого желудочка, давлением в легочной артерии [3]. Из-за короткого периода полураспада ADM и его нестабильности в плазме крови при лабораторном анализе используется более стабильная форма – среднерегиональный проадреномедуллин (MR-проADM). Повышенные уровни MR-проADM тесно связаны с хронической сердечной недостаточностью [16]. Кроме того, MR-проADM является высокочувствительным предиктором смертности у пациентов с СН, при этом малоспецифичным из-за его широкого распространения в тканях и повышенных значений при многих других заболеваниях. ADM также является независимым прогностическим фактором СН у детей [64].

#### *Копептин*

Копептин выступает количественным биомаркером эндогенного биомеханического стресса и играет значительную роль в гомеостазе воды в организме посредством реабсорбции почками, регуляции объема крови, осмоляльности и сужения сосудов. Он также важен для сократительной способности миокарда, пролиферации клеток и активности антидиуретического гормона [65]. Хотя уровни копейтина в плазме крови изменчивы, они обычно повышаются при тяжелой артериальной гипертензии, острой и хронической СН, инфаркте миокарда, инсульте, сахарном диабете и запущенных заболеваниях почек [65]. В некоторых исследованиях копейтин даже превосходил BNP или NT-проBNP в качестве предиктора смертности и стадии СН [3].

Ограничивают использование копейтина высокая стоимость и неполная доступность. В педиатрии уровень копейтина повышен у детей с СН, вызванной кардиомиопатией [66].

#### *Матриксные металлопротеиназы*

Матриксные металлопротеиназы являются частью нейрогормональной модуляции и действуют так же, как активатор воспалительной системы. Они играют значительную роль в накоплении внеклеточного коллагена и развитии фиброза. Дисбаланс между экспрессией матриксных металлопротеиназ и подавлением их тканевых ингибиторов может привести к нарушению сердечной функции и прогрессированию СН [53]. Матриксная металлопротеиназа-9 может быть независимым маркером для выявления и прогнозирования развития СН у детей с ревматической болезнью сердца, кроме того, ее уровень положительно коррелирует с тяжестью СН [67].

### Биомаркеры оксидативного стресса

СН связана с окислительным стрессом, вызванным циркулирующими нейрогормонами, изменениями гемодинамики, воспалением и гипоксией. Затем нарушения окислительно-восстановительного баланса еще больше ухудшают жизненно важные структуры и влияют на сигнальные пути обновления клеток, дополнительно усугубляя СН [68]. В группе окислительного стресса существует много биомаркеров, таких как сывороточная мочевая кислота, миелопероксидаза (МПО), витамин D3, церулоплазмин и 8-гидрокси-2-0-дезоксигуанозин. Повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови часто встречается у пациентов с СН, гипертонией, атеросклерозом, ожирением, сахарным диабетом и хронической болезнью почек [69]. Сывороточные уровни миелопероксидазы, витамина D3, церулоплазмينا и 8-гидрокси-2-0-дезоксигуанозина положительно коррелируют со стадией СН [53].

#### *Церулоплазмин*

Церулоплазмин – гликопротеин плазмы, синтезируемый в печени. Он рассматривается как белок острой фазы, а также участвует в транспорте меди. Церулоплазмин обладает прооксидантной и антиоксидантной ролью [70]. Повышенные уровни церулоплазмينا связаны с общим воспалительным состоянием организма и помогают выявить лиц с более высоким риском развития СН [3].

#### *Миелопероксидаза*

МПО – один из ферментов, обнаруживаемых в нейтрофилах, который обеспечивает синтез хлорной кислоты и свободных радикалов, участвующих в уничтожении фагоцитируемых патогенов [71]. МПО используется в качестве независимого предиктора СН и сердечно-сосудистых осложнений [72]. Кроме

того, его можно применять в комбинации с другими биомаркерами, такими как BNP и С-реактивный белок. В рамках более масштабного проспективного исследования у случайно отобранных лиц были определены МПО, С-реактивный белок и BNP в плазме и моче. Комбинация этих трех биомаркеров была хорошим предиктором систолической дисфункции левого желудочка [73]. Ожирение связано с хроническим воспалением и риском сердечно-сосудистых заболеваний. Считается, что повышенный уровень МПО в сыворотке крови лиц с препубертатным и пубертатным ожирением является предиктором сердечно-сосудистых осложнений [74].

### Заключение

СН у детей – сложное состояние, на которое влияют основная патология сердца, возраст пациента и хирургическое и/или медикаментозное лечение. В современной литературе не выявлен ни один биомаркер, который был бы применим для диагностики и мониторинга СН у всех педиатрических больных. За последние годы число потенциальных биомаркеров СН увеличилось, и в настоящее время дальнейший их поиск является предметом продолжающихся исследований. Биомаркеры отражают различные патофизиологические механизмы, которые присутствуют при СН. В связи с высокой распространенностью СН и многих системных заболеваний, которые могут косвенно влиять на сердечную мышцу, в течение многих лет ведутся исследования в области биомаркеров с целью максимально точного определения риска развития и прогрессирования заболеваний, сердечно-сосудистых осложнений и тщательного мониторинга

групп риска. Новые биомаркеры обладают определенными прогностическими преимуществами, но также и некоторыми ограничениями, особенно в педиатрии из-за низкой специфичности и недостаточности данных о долгосрочном применении. Таким образом, прогностическая ценность этих биомаркеров полностью не подтверждена и требует дальнейшего изучения для широкого клинического применения. Панели с несколькими маркерами становятся все более многообещающими, однако для улучшения понимания индивидуальной терапии СН под контролем биомаркеров требуется больше клинических исследований.

### Конфликт интересов

А.У. Хамадянова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Р. Валинуров заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.А. Трусов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Е. Игнатикова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Плечев заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.А. Назмиева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.И. Зарипов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Я.А. Тюшевских заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Р. Бакиева заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Т. Насибуллина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.М. Арсланов заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Е. Зиннурова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

### Информация об авторах

*Хамадянова Аида Ульфатовна*, кандидат медицинских наук доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6197-195X

*Валинуров Айрат Рифович*, заведующий кардиологическим отделением общества с ограниченной ответственностью «Октябрьский сосудистый центр», Октябрьский, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-6822-8435

*Трусов Юрий Александрович*, врач-кардиолог, ассистент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6407-3880

*Игнатикова Екатерина Евгеньевна*, студент института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-2681-054X

### Author Information Form

*Khamadyanova Aida U.*, PhD, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6197-195X

*Valinurov Ayrat R.*, Head of the Cardiology Department of the Limited Liability Company “Oktyabrsky Vascular Center”, Oktyabrsky, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-6822-8435

*Trusov Yuri A.*, Cardiologist, Assistant, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6407-3880

*Ignatikova Ekaterina E.*, Student at the Institute “S.I. Georgievsky Medical Academy”, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “V.I. Vernadsky Crimean Federal University”, Simferopol, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-2681-054X



*Плечев Вячеслав Владимирович*, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6085-2673

*Назмиева Ксения Александровна*, ассистент кафедры фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9087-4558

*Зарипов Данис Ильшатович*, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0005-7668-3738

*Тюшевских Яна Алексеевна*, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5073-1766

*Бакиева Алина Рамилевна*, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0005-1335-4531

*Насибуллина Карина Тимуровна*, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0004-2565-1966

*Арсланов Руслан Маратович*, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-7982-8654

*Зиннурова Олеся Евгеньевна*, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0005-3573-2003

*Plechev Vyacheslav V.*, Student at the Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6085-2673

*Nazmieva Ksenia A.*, Assistant at the Department of Pharmacology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9087-4558

*Zaripov Danis I.*, Student at the Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0009-0005-7668-3738

*Tyushevskikh Yana A.*, Student at the Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5073-1766

*Bakieva Alina R.*, Student at the Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0009-0005-1335-4531

*Nasibullina Karina T.*, Student at the Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0009-0004-2565-1966

*Arslanov Ruslan M.*, Student at the Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-7982-8654

*Zinnurova Olesya E.*, Student at the Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0009-0005-3573-2003

#### Вклад авторов в статью

*KhAU* – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*VAR* – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*TyUA* – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*IEE* – получение данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

#### Author Contribution Statement

*KhAU* – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

*VAR* – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

*TyUA* – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*IEE* – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*ПВВ* – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*НКА* – получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ЗДИ* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ТЯА* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*БАР* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*НКТ* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*АРМ* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ЗОЕ* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*PVV* – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*NKA* – data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

*ZDI* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*TYaA* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*BAR* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*NKT* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*ARM* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*ZOE* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, Addonizio L, Burch M, Chrisant M, Dubin A, Everitt M, Gajarski R, Mertens L, Miyamoto S, Morales D, Pahl E, Shaddy R, Towbin J, Weintraub R. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. [Corrected]. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(9):888-909. doi: 10.1016/j.healun.2014.06.002.
- Абарова А.А., Малик В.И., Турмова Е.П. Особенности развития сердечной недостаточности у детей. *International journal of professional science*. 2022; (11-1): 80-85.
- Seneković Kojc T, Marčun Varda N. Novel Biomarkers of Heart Failure in Pediatrics. *Children (Basel)*. 2022;9(5):740. doi: 10.3390/children9050740.
- Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
- Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая сердечная недостаточность: 20 лет спустя. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения сердечной недостаточности с сохраненной ФВЛЖ. *Кардиология*. 2023;63(3):3-12. doi:10.18087/cardio.2023.3.n2376
- Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(11):698-717. doi: 10.1038/s41569-020-0381-0.
- Шарипов А., Алимов А., Усманов Р., Расулов А., Шорахмедов, Ш.. Диагностическое значение натрийуретического пептида при сердечной недостаточности у детей с врожденными пороками сердца. *Library*. 2023; 1(1): 267–271.
- Fu S, Ping P, Wang F, Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng*. 2018;12:2. doi: 10.1186/s13036-017-0093-0.
- Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides*. 2019;111:18-25. doi: 10.1016/j.peptides.2018.05.012.
- Kiess A, Green J, Willenberg A, Ceglarek U, Dähnert I, Jurkutat A, Körner A, Hiemisch A, Kiess W, Vogel M. Age-Dependent Reference Values for hs-Troponin T and NT-proBNP and Determining Factors in a Cohort of Healthy Children (The LIFE Child Study). *Pediatr Cardiol*. 2022;43(5):1071-1083. doi: 10.1007/s00246-022-02827-x.
- Albers S, Mir T, Haddad M, Lär S. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide: normal ranges in the pediatric population including method comparison and interlaboratory variability. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2006;44(1): 80-85. doi:10.1515/CCLM.2006.016
- Kiess A, Green J, Willenberg A, Ceglarek U, Dähnert I, Jurkutat A, Körner A, Hiemisch A, Kiess W, Vogel M. Age-Dependent Reference Values for hs-Troponin T and NT-proBNP and Determining Factors in a Cohort of Healthy Children (The LIFE Child Study). *Pediatr Cardiol*. 2022;43(5):1071-1083. doi: 10.1007/s00246-022-02827-x.
- Pervez MO, Winther JA, Brynildsen J, Strand H, Christensen G, Høise AD, Myhre PL, Røysland R, Lyngbakken MN, Omland T, Røsjø H. Prognostic and diagnostic significance of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and acute heart failure: data from the ACE 2 Study. *Biomarkers*. 2018;23(7):654-663. doi: 10.1080/1354750X.2018.1474258
- Çavuşoğlu Y, Alper AT, Altay H, Çelik A, Demirkan B, Güvenç TS, Küçükoğlu MS, Nalbantgil S, Özdemir M, Özin B, Sayın T, Yıldırım Türk Ö, Yılmaz MB, Zorkun C. Natriuretic Peptides in Clinical Practice. *Anatol J Cardiol*. 2019;21(1):1-40. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.55623.
- Omran F, Kyou I, Osman F, Lim VG, Randeve HS, Chatha K. Cardiovascular Biomarkers: Lessons of the Past and Prospects for the Future. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5680. doi: 10.3390/ijms23105680.
- Dhingra R, Vasan RS. Biomarkers in cardiovascular disease: Statistical assessment and section on key novel heart failure biomarkers. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(2):123-133. doi: 10.1016/j.tcm.2016.07.005.
- Bobillo-Perez S, Girona-Alarcon M, Corniero P, Sole-Ribalta A, Balaguer M, Esteban E, Valls A, Jordan I, Cambra FJ. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin before cardiac surgery in children. Can we predict the future? *PLoS One*. 2020;15(7):e0236377. doi: 10.1371/journal.pone.0236377.
- Kotby AA, Taman KH, Sedky HT, Habeeb NM, El-Hadidi ES, Yosseif HS. Atrial natriuretic peptide as a marker of heart failure in children with left ventricular volume overload. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(1):43-47. doi: 10.1111/jpc.12012.
- Del Re DP, Amgalan D, Linkermann A, Liu Q, Kitsis RN. Fundamental Mechanisms of Regulated Cell Death and Implications for Heart Disease. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1765-1817. doi: 10.1152/physrev.00022.2018.

20. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Высокочувствительные сердечные тропонины: циркадные ритмы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):2639. doi:10.15829/1728-8800-2021-2639
21. Халиков А.А., Кузнецов К.О., Искужина Л.Р., Халикова Л.В. Судебно-медицинские аспекты внезапной аутопсия-отрицательной сердечной смерти. Судебно-медицинская экспертиза. 2021;64(3):59-63. doi:10.17116/sudmed20216403159
22. Ilva T, Lassus J, Siirilä-Waris K, Melin J, Peuhkurinen K, Pulkki K, Nieminen MS, Mustonen H, Porela P, Harjola VP. Clinical significance of cardiac troponins I and T in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(8):772-779. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.06.009.
23. Torre M, Jarolim P. Cardiac troponin assays in the management of heart failure. *Clin Chim Acta* 2015; 441: 92–98. doi: 10.1016/j.cca.2014.12.027.
24. Uner A, Doğan M, Ay M, Acar C. The evaluation of serum N-terminal prohormone brain-type natriuretic peptide, troponin-I, and high-sensitivity C-reactive protein levels in children with congenital heart disease. *Hum Exp Toxicol.* 2014;33(11):1158-1166. doi: 10.1177/09603271113514097.
25. Zhou FJ, Zhou CY, Tian YJ, Xiao AJ, Li PL, Wang YH, Jia JW. Diagnostic value of analysis of H-FABP, NT-proBNP, and cTnI in heart function in children with congenital heart disease and pneumonia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(10):1513-1516.
26. Shah A, Feraco AM, Harmon C, Tacy T, Fineman JR, Bernstein HS. Usefulness of various plasma biomarkers for diagnosis of heart failure in children with single ventricle physiology. *Am J Cardiol.* 2009;104(9):1280-1284. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.06.046.
27. Sugimoto M, Ota K, Kajihama A, Nakau K, Manabe H, Kajino H. Volume overload and pressure overload due to left-to-right shunt-induced myocardial injury. Evaluation using a highly sensitive cardiac Troponin-I assay in children with congenital heart disease. *Circ J* 2011; 75: 2213–2219.
28. Kotby AA, Abd Al Aziz MM, Husseiny AH, Al-Fahham MM. Detection of Early Myocardial Injury in Children with Ventricular Septal Defect Using Cardiac Troponin I and Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *Pediatr Cardiol.* 2020;41(8):1548-1558. doi: 10.1007/s00246-020-02410-2.
29. Kayali S, Ertugrul I, Yoldas T, Kaya O, Ozgür S, Orün UA, Karademir S. Sensitive Cardiac Troponins: Could They Be New Biomarkers in Pediatric Pulmonary Hypertension Due to Congenital Heart Disease? *Pediatr Cardiol.* 2018;39(4):718-725. doi: 10.1007/s00246-018-1811-1.
30. Cheung YF, Li VW, Lai CT, Shin VY, Keung W, Cheuk DK, Kwong A, Li RA, Chan GC. Circulating high-sensitivity troponin T and microRNAs as markers of myocardial damage during childhood leukaemia treatment. *Pediatr Res.* 2021;89(5):1245-1252. doi: 10.1038/s41390-020-1049-5.
31. Алиева А.М., Байкова И.Е., Резник Е.В., Т.В. Пинчук, Л.М. Шнахова, Р.К. Валиев, М.Н. Сарыев, А.М. Рахаев, И.В. Ковтюх, И.Г. Никитин. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, — перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(1):5-11. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-5-11.
32. Jaiswal A, Vamne A, Verma MK, Doctor B. H-FABP as a diagnostic marker for early detection of young myocardial infarction among Indians. *Bioinformation.* 2022;18(6):506-512. doi: 10.6026/97320630018506.
33. Savic-Radojevic A, Pljesa-Ercegovac M, Matic M, Simic D, Radovanovic S, Simic T. Novel Biomarkers of Heart Failure. *Adv Clin Chem.* 2017;79:93-152. doi: 10.1016/bs.acc.2016.09.002.
34. Rezar R, Jirak P, Gschwandtner M, Derler R, Felder TK, Haslinger M, Kopp K, Seelmaier C, Granitz C, Hoppe UC, Lichtenauer M. Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP) and its Role as a Biomarker in Heart Failure: What Do We Know So Far? *J Clin Med.* 2020;9(1):164. doi: 10.3390/jcm9010164.
35. Russell TM, Richardson DR. The good Samaritan glutathione-S-transferase P1: An evolving relationship in nitric oxide metabolism mediated by the direct interactions between multiple effector molecules. *Redox Biol.* 2023;59:102568. doi: 10.1016/j.redox.2022.102568.
36. Andrukova O, Salama M, Rosenhek R, Gmeiner M, Perkmann T, Steindl J, Aharinejad S. Serum glutathione S-transferase P1 in prediction of cardiac function. *J Card Fail.* 2011;18(3):253-61. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.11.003
37. Tripaydonis A, Conyers R, Elliott DA. Pediatric Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Mechanisms, Pharmacogenomics, and Pluripotent Stem-Cell Modeling. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(3):614-624. doi: 10.1002/cpt.1311.
38. Яфарова А.А., Киселев А.Р., Шептулина А.Ф., Драпкина О.М. Современные представления о роли галанинергической системы в патогенезе сердечной недостаточности и ремоделирования миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(5):3546. doi:10.15829/1728-8800-2023-3546
39. Алиева АМ, Байкова ИЕ, Кисляков ВА, Гасанова ЭТ, Алмазова ИИ, Пинчук ТВ, Федулаев ЮН, Жбанов ИВ, Перевертов ВА, Ковтюх ИВ, Никитин ИГ, Резник ЕВ. Галектин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив.* 2019;91(9):145-149. doi: 10.26442/00403660.2019.09.000226
40. Saleh N, Khattab A, Rizk M, Salem S, Abo-Haded H. Value of Galectin-3 assay in children with heart failure secondary to congenital heart diseases: a prospective study. *BMC Paediatr* 2020; 20: 537. doi: 10.1186/s12887-020-02427-9.
41. Gocer H, Günday M, Ünal M. Plasma galectin-3 as a biomarker for clinical staging of heart failure: a cross-sectional evaluation of 100 cases. *Clin Ter.* 2019;170(4):267-271. doi: 10.7417/CT.2019.2146.
42. McGinn C, Casey FA, Watson C, Morrison L. Paediatric heart failure - understanding the pathophysiology and the current role of cardiac biomarkers in clinical practice. *Cardiol Young.* 2023;33(4):503-513. doi: 10.1017/S1047951123000331.
43. Kotby AA, Youssef OI, Elmaraghy MO, El Sharkawy OS. Galectin-3 in Children with Chronic Heart Failure with Normal and Reduced Ejection Fraction: Relationship to Disease Severity. *Pediatr Cardiol.* 2017;38(1):95-102. doi: 10.1007/s00246-016-1488-2.
44. Фетисова В.И., Намитоков А.М., Гилевич И.В., Космачева Е.Д. Растворимый белок подавления онкогенности (sST2) в качестве возможного биомаркера у пациентов с острым коронарным синдромом. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023;4(2):7-17. doi:10.21886/2712-8156-2023-4-2-7-17
45. Bi J, Garg V, Yates AR. Galectin-3 and sST2 as Prognosticators for Heart Failure Requiring Extracorporeal Life Support: Jack n' Jill. *Biomolecules.* 2021;11(2):166. doi: 10.3390/biom11020166.
46. Pascual-Figal D, Bayés-Genis A, Beltrán-Troncoso P, Caravaca-Pérez P, Conde-Martel A, Crespo-Leiro MG, Delgado JF, Diez J, Formiga F, Manito N. Sacubitril-Valsartan, Clinical Benefits and Related Mechanisms of Action in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. A Review. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:754499. doi: 10.3389/fcvm.2021.754499.
47. Aimo A, Georgiopoulos G, Senni M, Emdin M. Searching for diagnostic biomarkers of heart failure with preserved ejection fraction: methodological issues. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(9):1598-1599. doi: 10.1002/ejhf.1977.
48. Ragusa R, Prontera C, Di Molfetta A, Cabiati M, Masotti S, Del Ry S, Amodeo A, Trivella MG, Clerico A, Caselli C. Time-course of circulating cardiac and inflammatory biomarkers after Ventricular Assist Device implantation: Comparison between paediatric and adult patients. *Clin Chim Acta.* 2018;486:88-93. doi: 10.1016/j.cca.2018.07.036.
49. Hauser JA, Demyanets S, Rusai K, Goritschan C, Weber M, Panesar D, Rindler L, Taylor AM, Marculescu R, Burch M, Wojta J, Michel-Behnke I. Diagnostic performance and reference values of novel biomarkers of paediatric heart failure. *Heart.* 2016;102(20):1633-1639. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309460.
50. van den Bosch E, Bossers SSM, Kamphuis VP, Boersma E, Roos-Hesselink JW, Breur JMPJ, Ten Harkel ADJ, Kapusta L, Bartelds B, Roest AAW, Kuipers IM, Blom NA, Koopman LP, Helbing WA. Associations Between Blood Biomarkers, Cardiac Function, and Adverse Outcome in a Young Fontan Cohort. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(5):e015022. doi: 10.1161/JAHA.119.015022.
51. Ghelani SJ, Opotowsky AR, Harrild DM, Powell AJ, Azcue N, Ahmad S, Clair NS, Bradwin G, Rathod RH. Characterization of Circulating and Urinary Biomarkers in the Fontan Circulation and Their Correlation With Cardiac Imaging. *Am J Cardiol.* 2022;162:177-183. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.08.06.
52. Халиков АА, Кильдюшов ЕМ, Кузнецов КО, Искужина ЛР, Рахматуллина ГР. Использование микроРНК с целью определения давности наступления смерти: обзор. *Судебная медицина.* 2021;7(3):132-138. doi: 10.17816/fm412

53. Berezin AE. Circulating Biomarkers in Heart Failure. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1067:89-108. doi: 10.1007/5584\_2017\_140.

54. Watson CJ, Gupta SK, O'Connell E, Thum S, Glezeva N, Fendrich J, Gallagher J, Ledwidge M, Grote-Levi L, McDonald K, Thum T. MicroRNA signatures differentiate preserved from reduced ejection fraction heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(4):405-15. doi: 10.1002/ejhf.244.

55. Miyamoto SD, Karimpour-Fard A, Peterson V, Auerbach SR, Stenmark KR, Stauffer BL, Sucharov CC. Circulating microRNA as a biomarker for recovery in pediatric dilated cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(5):724-33. doi: 10.1016/j.healun.2015.01.979.

56. Liu Y, Guan S, Xu H, Zhang N, Huang M, Liu Z. Inflammation biomarkers are associated with the incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1175174. doi: 10.3389/fcvm.2023.1175174.

57. Алиева А.М., Резник Е.В., Пинчук Т.В., Аракелян Р.А., Валиев Р.К., Рахаев А.М., Тихомирова А.С., Никитин И.Г. Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) как биологический маркер при сердечной недостаточности. *Архив внутренней медицины.* 2023;13(1):14-23. doi:10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23.

58. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskämper A, Dungen HD, Lüers C, Binder L, Herrmann-Lingen C, Gelbrich G, Hasenfuss G, Pieske B, Wachter R. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(12):1309-16. doi: 10.1093/eurjhf/hfq151.

59. Cheung CL, Tan KCB, Au PCM, Li GHY, Cheung BMY. Evaluation of GDF15 as a therapeutic target of cardiometabolic diseases in human: A Mendelian randomization study. *EBioMedicine.* 2019;41:85-90. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.021.

60. Zhou XJ, Zhang X, Zhang J, Zhou L, Zhou TT, Zhang JW. Diagnostic value of growth differentiation factor-15 and  $\beta$ 2-microglobulin in children with congenital heart disease combined with chronic heart failure and its relationship with cardiac function. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(15):8096-8103. doi: 10.26355/eurrev\_202008\_22494.

61. Berezin AE, Kremzer AA, Berezina TA, Martovitskaya YV. Pattern of circulating microparticles in chronic heart failure patients with metabolic syndrome: Relevance to neurohumoral and inflammatory activation. *BBA Clin.* 2015;4:69-75. doi: 10.1016/j.bbacli.2015.07.002.

62. Chatterjee NA, Singh JP. Novel Interventional Therapies to Modulate the Autonomic Tone in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2015;3(10):786-802. doi: 10.1016/j.jchf.2015.05.008.

63. Алиева АМ, Теплова НВ, Воронкова КВ, Пинчук ТВ,

Валиев Р.К., Шнахова Л.М., Рахаев А.М., Никитин И.Г. Адrenomедуллин – биологический маркер сердечной недостаточности: обзор современной литературы. *CardioСоматика.* 2022;13(1):64-69. doi: 10.17816/22217185.2022.1.201472

64. Hala A., Amal A.M. Study of adrenomedullin in children with heart failure. *Alex. J. Pediatr.* 2005;19:17.

65. Кремнева Л.В. Значение копептина для диагностики инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(11):93-97. doi:10.15829/1560-4071-2017-11-93-97

66. Karki K.B., Towbin J.A., Philip R.R., Harrell C., Tadphale S., Shah S., Saini A. Copeptin: A novel biomarker in pediatric heart failure due to cardiomyopathies. *Circulation.* 2019;140:A11217

67. Elhewala AA, Sanad M, Soliman AM, Sami MM, Ahmed AA. Matrix metalloproteinase-9 in pediatric rheumatic heart disease with and without heart failure. *Biomed Rep.* 2021;14(1):4. doi: 10.3892/br.2020.1380.

68. Демко И.В., Собко Е.А., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Аникин Д.А. Роль окислительного стресса в патофизиологии кардиоваскулярной патологии. *Вестник современной клинической медицины.* 2022;1: 107-117. doi: 10.20969/VSKM.2022.15(1).107-117.

69. Grassi D, Ferri L, Desideri G, Di Giosia P, Cheli P, Del Pinto R, Properzi G, Ferri C. Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk. *Curr Pharm Des.* 2013;19(13):2432-2438. doi: 10.2174/1381612811319130011.

70. Krantz M, Klipp E. Moonlighting proteins - an approach to systematize the concept. *In Silico Biol.* 2020;14(1-2):71-83. doi: 10.3233/ISB-190473.

71. Klebanoff SJ, Kettle AJ, Rosen H, Winterbourn CC, Nauseef WM. Myeloperoxidase: a front-line defender against phagocytosed microorganisms. *J Leukoc Biol.* 2013;93(2):185-198. doi: 10.1189/jlb.0712349.

72. Ng ML, Ang X, Yap KY, Ng JJ, Goh ECH, Khoo BBJ, Richards AM, Drum CL. Novel Oxidative Stress Biomarkers with Risk Prognosis Values in Heart Failure. *Biomedicines.* 2023;11(3):917. doi: 10.3390/biomedicines11030917

73. Ng LL, Pathik B, Loke IW, Squire IB, Davies JE. Myeloperoxidase and C-reactive protein augment the specificity of B-type natriuretic peptide in community screening for systolic heart failure. *Am Heart J.* 2006;152(1):94-101. doi: 10.1016/j.ahj.2005.09.020.

74. El-Alameey I.R., Mahmoud R.A., Kairy S.A., Medany E.A. Significance of myeloperoxidase in the onset of cardiovascular disease among obese children and adolescents. *Biomed. Pharmacol. J.* 2019;12:1647-1659. doi: 10.13005/bpj/1795.

## REFERENCES

- Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, Addonizio L, Burch M, Chrisant M, Dubin A, Everitt M, Gajarski R, Mertens L, Miyamoto S, Morales D, Pahl E, Shaddy R, Towbin J, Weintraub R. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. [Corrected]. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(9):888-909. doi: 10.1016/j.healun.2014.06.002.
- Abarova AA, Malik VI, Turmova EP. Features of the development of heart failure in children. *International Journal of Professional Science.* 2022; (11-1): 80-85. (In Russian).
- Senekovič Kojc T, Marčun Varda N. Novel Biomarkers of Heart Failure in Pediatrics. *Children (Basel).* 2022;9(5):740. doi: 10.3390/children9050740.
- Russian Society of Cardiology (RKO). Chronic heart failure. *Clinical Guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083 (In Russian).
- Ageev FT., Ovchinnikov AG. Diastolic heart failure: 20 years later. Topical issues of pathogenesis, diagnosis and treatment of heart failure with preserved LV LV. *Cardiology.* 2023;63(3):3-12. doi:10.18087/cardio.2023.3.n2376 (In Russian)
- Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(11):698-717. doi: 10.1038/s41569-020-0381-0.
- Sharipov A., Alimov A., Usmanov R., Rasulov A., Shorakhmedov, Sh.. Diagnostic value of natriuretic peptide in heart failure in children with congenital heart defects. in *Library.* 2023; 1(1): 267-271.
- Fu S, Ping P, Wang F, Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng.* 2018;12:2. doi: 10.1186/s13036-017-0093-0. (In Russian)
- Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides.* 2019;111:18-25. doi: 10.1016/j.peptides.2018.05.012.
- Kiess A, Green J, Willenberg A, Ceglarek U, Dähnert I, Jurkutat A, Körner A, Hiemisch A, Kiess W, Vogel M. Age-Dependent Reference Values for hs-Troponin T and NT-proBNP and Determining Factors in a Cohort of Healthy Children (The LIFE Child Study). *Pediatr Cardiol.* 2022;43(5):1071-1083. doi: 10.1007/s00246-022-02827-x.
- Albers S, Mir T, Haddad M, Læer S. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide: normal ranges in the pediatric population including method comparison and interlaboratory variability. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2006;44(1): 80-85. doi:10.1515/CCLM.2006.016
- Kiess A, Green J, Willenberg A, Ceglarek U, Dähnert I, Jurkutat A, Körner A, Hiemisch A, Kiess W, Vogel M. Age-Dependent Reference Values for hs-Troponin T and NT-proBNP and Determining Factors in a Cohort of Healthy Children (The LIFE Child Study). *Pediatr Cardiol.* 2022;43(5):1071-1083. doi: 10.1007/s00246-022-02827-x.
- Pervez MO, Winther JA, Brynildsen J, Strand H, Christensen G, Høiseith AD, Myhre PL, Røysland R, Lyngbakken

- MN, Omland T, Røsjø H. Prognostic and diagnostic significance of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and acute heart failure: data from the ACE 2 Study. *Biomarkers*. 2018;23(7):654-663. doi: 10.1080/1354750X.2018.1474258
14. Çavuşoğlu Y, Alper AT, Altay H, Çelik A, Demirkan B, Güvenç TS, Küçüköğlü MS, Nalbantgil S, Özdemir M, Özin B, Sayın T, Yıldırım Ö, Yılmaz MB, Zorkun C. Natriuretic Peptides in Clinical Practice. *Anatol J Cardiol*. 2019;21(1):1-40. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.55623.
15. Omran F, Kyrou I, Osman F, Lim VG, Randeve HS, Chatha K. Cardiovascular Biomarkers: Lessons of the Past and Prospects for the Future. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5680. doi: 10.3390/ijms23105680.
16. Dhingra R, Vasani RS. Biomarkers in cardiovascular disease: Statistical assessment and section on key novel heart failure biomarkers. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(2):123-133. doi: 10.1016/j.tcm.2016.07.005.
17. Bobillo-Perez S, Girona-Alarcon M, Corniero P, Sole-Ribalta A, Balaguer M, Esteban E, Valls A, Jordan I, Cambra FJ. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin before cardiac surgery in children. Can we predict the future? *PLoS One*. 2020;15(7):e0236377. doi: 10.1371/journal.pone.0236377.
18. Kotby AA, Taman KH, Sedky HT, Habeeb NM, El-Hadidi ES, Youssef HS. Atrial natriuretic peptide as a marker of heart failure in children with left ventricular volume overload. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(1):43-47. doi: 10.1111/jpc.12012.
19. Del Re DP, Amgalan D, Linkermann A, Liu Q, Kitsis RN. Fundamental Mechanisms of Regulated Cell Death and Implications for Heart Disease. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1765-1817. doi: 10.1152/physrev.00022.2018.
20. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Highly sensitive cardiac troponins: circadian rhythms. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2021;20(1):2639. doi:10.15829/1728-8800-2021-2639 (In Russian)
21. Khalikov AA., Kuznetsov KO., Iskuzhina LR., Khalikova LV. Forensic aspects of sudden autopsy of negative cardiac death. *Sudebno-meditinskaya ekspertiza*. 2021;64(3):59-63. doi:10.17116/sudmed20216403159 (In Russian)
22. Ilva T, Lassus J, Siirilä-Waris K, Melin J, Peuhkurinen K, Pulkki K, Nieminen MS, Mustonen H, Porela P, Harjola VP. Clinical significance of cardiac troponins I and T in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(8):772-779. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.06.009.
23. Torre M, Jarolim P. Cardiac troponin assays in the management of heart failure. *Clin Chim Acta* 2015; 441: 92-98. doi: 10.1016/j.cca.2014.12.027.
24. Uner A, Doğan M, Ay M, Acar C. The evaluation of serum N-terminal prohormone brain-type natriuretic peptide, troponin-I, and high-sensitivity C-reactive protein levels in children with congenital heart disease. *Hum Exp Toxicol*. 2014;33(11):1158-1166. doi: 10.1177/0960327113514097.
25. Zhou FJ, Zhou CY, Tian YJ, Xiao AJ, Li PL, Wang YH, Jia JW. Diagnostic value of analysis of H-FABP, NT-proBNP, and cTnI in heart function in children with congenital heart disease and pneumonia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(10):1513-1516.
26. Shah A, Feraco AM, Harmon C, Tacy T, Fineman JR, Bernstein HS. Usefulness of various plasma biomarkers for diagnosis of heart failure in children with single ventricle physiology. *Am J Cardiol*. 2009;104(9):1280-1284. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.06.046.
27. Sugimoto M, Ota K, Kajihama A, Nakau K, Manabe H, Kajino H. Volume overload and pressure overload due to left-to-right shunt-induced myocardial injury. Evaluation using a highly sensitive cardiac Troponin-I assay in children with congenital heart disease. *Circ J* 2011; 75: 2213-2219.
28. Kotby AA, Abd Al Aziz MM, Husseiny AH, Al-Fahham MM. Detection of Early Myocardial Injury in Children with Ventricular Septal Defect Using Cardiac Troponin I and Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *Pediatr Cardiol*. 2020;41(8):1548-1558. doi: 10.1007/s00246-020-02410-2.
29. Kayali S, Ertugrul I, Yoldas T, Kaya O, Ozgür S, Orün UA, Karademir S. Sensitive Cardiac Troponins: Could They Be New Biomarkers in Pediatric Pulmonary Hypertension Due to Congenital Heart Disease? *Pediatr Cardiol*. 2018;39(4):718-725. doi: 10.1007/s00246-018-1811-1.
30. Cheung YF, Li VW, Lai CT, Shin VY, Keung W, Cheuk DK, Kwong A, Li RA, Chan GC. Circulating high-sensitivity troponin T and microRNAs as markers of myocardial damage during childhood leukaemia treatment. *Pediatr Res*. 2021;89(5):1245-1252. doi: 10.1038/s41390-020-1049-5.
31. Alieva A.M., Baykova I.E., Reznik E.V., T.V. Pinchuk, L.M. Shnakhova, R.K. Valiev, M.N. Sarychev, A.M. Rakhaev, I.V. Kovtyukh, I.G. Nikitin. Cardiac protein binding fatty acids is a promising biological marker for heart failure. *breast cancer. Medical review*. 2022;6(1):5-11. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-5-11. (In Russian)
32. Jaiswal A, Vamne A, Verma MK, Doctor B. H-FABP as a diagnostic marker for early detection of young myocardial infarction among Indians. *Bioinformatics*. 2022;18(6):506-512. doi: 10.6026/97320630018506.
33. Savić-Radojević A, Pljesa-Ercegovac M, Matic M, Simić D, Radovanović S, Simić T. Novel Biomarkers of Heart Failure. *Adv Clin Chem*. 2017;79:93-152. doi: 10.1016/bs.acc.2016.09.002.
34. Rezar R, Jirak P, Gschwandtner M, Derler R, Felder TK, Haslinger M, Kopp K, Seelmaier C, Granitz C, Hoppe UC, Lichtenauer M. Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP) and its Role as a Biomarker in Heart Failure: What Do We Know So Far? *J Clin Med*. 2020;9(1):164. doi: 10.3390/jcm9010164.
35. Russell TM, Richardson DR. The good Samaritan glutathione-S-transferase P1: An evolving relationship in nitric oxide metabolism mediated by the direct interactions between multiple effector molecules. *Redox Biol*. 2023;59:102568. doi: 10.1016/j.redox.2022.102568.
36. Andrukova O, Salama M, Rosenhek R, Gmeiner M, Perkmann T, Steindl J, Aharinejad S. Serum glutathione S-transferase P1 in prediction of cardiac function. *J Card Fail*;18(3):253-61. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.11.003
37. Tripaydonis A, Conyers R, Elliott DA. Pediatric Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Mechanisms, Pharmacogenomics, and Pluripotent Stem-Cell Modeling. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(3):614-624. doi: 10.1002/cpt.1311.
38. Yafarova A.A., Kiselev A.R., Sheptulina A.F., Drapkina O.M. Modern ideas about the role of the galaninergic system in the pathogenesis of heart failure and myocardial remodeling. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2023;22(5):3546. doi:10.15829/1728-8800-2023-3546 (In Russian)
39. Alieva A M, Baykova I E, Kislyakov V A, Hasanova ET, Almazova I, Pinchuk TV, Fedulaev Yu N, Zhanov I V, Perevertov VA, Kovtyukh I V, Nikitin IG, Reznik EV. Galectin-3: diagnostic and prognostic value of determination in patients with chronic heart failure. *Therapeutic Archive*. 2019;91(9):145-149. doi: 10.26442/00403660.2019.09.000226 (In Russian)
40. Saleh N, Khattab A, Rizk M, Salem S, Abo-Haded H. Value of Galectin-3 assay in children with heart failure secondary to congenital heart diseases: a prospective study. *BMC Paediatr* 2020; 20: 537. doi: 10.1186/s12887-020-02427-9.
41. Gocer H, Günday M, Ünal M. Plasma galectin-3 as a biomarker for clinical staging of heart failure: a cross-sectional evaluation of 100 cases. *Clin Ter*. 2019;170(4):267-271. doi: 10.7417/CT.2019.2146.
42. McGinn C, Casey FA, Watson C, Morrison L. Paediatric heart failure - understanding the pathophysiology and the current role of cardiac biomarkers in clinical practice. *Cardiol Young*. 2023;33(4):503-513. doi: 10.1017/S1047951123000331.
43. Kotby AA, Youssef OI, Elmaraghy MO, El Sharkawy OS. Galectin-3 in Children with Chronic Heart Failure with Normal and Reduced Ejection Fraction: Relationship to Disease Severity. *Pediatr Cardiol*. 2017;38(1):95-102. doi: 10.1007/s00246-016-1488-2.
44. Fetisova V.I., Namitokov A.M., Gilevich I.V., Kosmacheva E.D. Soluble oncogenicity suppression protein (sST2) as a possible biomarker in patients with acute coronary syndrome. *South-Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(2):7-17. doi:10.21886/2712-8156-2023-4-2-7-17 (In Russian).
45. Bi J, Garg V, Yates AR. Galectin-3 and sST2 as Prognosticators for Heart Failure Requiring Extracorporeal Life Support: Jack n' Jill. *Biomolecules*. 2021;11(2):166. doi: 10.3390/biom11020166.
46. Pascual-Figal D, Bayés-Genis A, Beltrán-Troncoso P, Caravaca-Pérez P, Conde-Martel A, Crespo-Leiro MG, Delgado JF, Díez J, Formiga F, Manito N. Sacubitril-Valsartan, Clinical Benefits and Related Mechanisms of Action in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. A Review. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:754499. doi: 10.3389/fcvm.2021.754499.

47. Aimo A, Georgiopoulos G, Senni M, Emdin M. Searching for diagnostic biomarkers of heart failure with preserved ejection fraction: methodological issues. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(9):1598-1599. doi: 10.1002/ejhf.1977.
48. Ragusa R, Prontera C, Di Molfetta A, Cabiati M, Masotti S, Del Ry S, Amodeo A, Trivella MG, Clerico A, Caselli C. Time-course of circulating cardiac and inflammatory biomarkers after Ventricular Assist Device implantation: Comparison between paediatric and adult patients. *Clin Chim Acta.* 2018;486:88-93. doi: 10.1016/j.cca.2018.07.036.
49. Hauser JA, Demyanets S, Rusai K, Goritschan C, Weber M, Panesar D, Rindler L, Taylor AM, Marculescu R, Burch M, Wojta J, Michel-Behnke I. Diagnostic performance and reference values of novel biomarkers of paediatric heart failure. *Heart.* 2016;102(20):1633-1639. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309460.
50. van den Bosch E, Bossers SSM, Kamphuis VP, Boersma E, Roos-Hesselink JW, Breur JMPJ, Ten Harkel ADJ, Kapusta L, Bartelds B, Roest AAW, Kuipers IM, Blom NA, Koopman LP, Helbing WA. Associations Between Blood Biomarkers, Cardiac Function, and Adverse Outcome in a Young Fontan Cohort. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(5):e015022. doi: 10.1161/JAHA.119.015022.
51. Ghelani SJ, Opatowsky AR, Harrild DM, Powell AJ, Azcue N, Ahmad S, Clair NS, Bradwin G, Rathod RH. Characterization of Circulating and Urinary Biomarkers in the Fontan Circulation and Their Correlation With Cardiac Imaging. *Am J Cardiol.* 2022;162:177-183. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.08.06.
52. Khalikov A, Kildyushov EM, Kuznetsov KO, Iskuzhina LR, Rakhmatullina GR. The use of microRNAs to determine the prescription of death: an overview. *Forensic medicine.* 2021;7(3):132-138. doi: 10.17816/fm412. (In Russian)
53. Berezin AE. Circulating Biomarkers in Heart Failure. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1067:89-108. doi: 10.1007/5584\_2017\_140.
54. Watson CJ, Gupta SK, O'Connell E, Thum S, Glezeva N, Fendrich J, Gallagher J, Ledwidge M, Grote-Levi L, McDonald K, Thum T. MicroRNA signatures differentiate preserved from reduced ejection fraction heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(4):405-15. doi: 10.1002/ejhf.244.
55. Miyamoto SD, Karimpour-Fard A, Peterson V, Auerbach SR, Stenmark KR, Stauffer BL, Sucharov CC. Circulating microRNA as a biomarker for recovery in pediatric dilated cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(5):724-33. doi: 10.1016/j.healun.2015.01.979.
56. Liu Y, Guan S, Xu H, Zhang N, Huang M, Liu Z. Inflammation biomarkers are associated with the incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1175174. doi: 10.3389/fcvm.2023.1175174.
57. Alieva A.M., Reznik E.V., Pinchuk T.V., Arakelyan R.A., Valiev R.K., Rakhaev A.M., Tikhomirova A.S., Nikitin I.G. Growth differentiation factor-15 (GDF-15) as a biological marker in heart failure. *Archive of Internal Medicine.* 2023;13(1):14-23. doi: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23. (In Russian)
58. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskämper A, Dungen HD, Lüers C, Binder L, Herrmann-Lingen C, Gelbrich G, Hasenfuss G, Pieske B, Wachter R. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(12):1309-16. doi: 10.1093/eurjhf/hfq151.
59. Cheung CL, Tan KCB, Au PCM, Li GHY, Cheung BMY. Evaluation of GDF15 as a therapeutic target of cardiometabolic diseases in human: A Mendelian randomization study. *EBioMedicine.* 2019;41:85-90. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.021.
60. Zhou XJ, Zhang X, Zhang J, Zhou L, Zhou TT, Zhang JW. Diagnostic value of growth differentiation factor-15 and  $\beta$ 2-microglobulin in children with congenital heart disease combined with chronic heart failure and its relationship with cardiac function. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(15):8096-8103. doi: 10.26355/eurrev\_202008\_22494.
61. Berezin AE, Kremzer AA, Berezhina TA, Martovitskaya YV. Pattern of circulating microparticles in chronic heart failure patients with metabolic syndrome: Relevance to neurohumoral and inflammatory activation. *BBA Clin.* 2015;4:69-75. doi: 10.1016/j.bbacli.2015.07.002.
62. Chatterjee NA, Singh JP. Novel Interventional Therapies to Modulate the Autonomic Tone in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2015;3(10):786-802. doi: 10.1016/j.jchf.2015.05.008.
63. Alieva A M, Teplova N. V., Voronkova KV, Pinchuk TV, Valiev RK, Shnakhova L M, Rakhaeva M, Nikitin AND G. Adrenomedullin – a biological marker of heart failure: a review of modern literature. *Cardiosomatics.* 2022;13(1):64-69. doi: 10.17816/22217185.2022.1.201472. (In Russian)
64. Hala A., Amal A.M. Study of adrenomedullin in children with heart failure. *Alex. J. Pediatr.* 2005;19:17.
65. Kremneva L.V. The value of copeptin for the diagnosis of myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(11):93-97. doi:10.15829/1560-4071-2017-11-93-97 (In Russian)
66. Karki K.B., Towbin J.A., Philip R.R., Harrell C., Tadphale S., Shah S., Saini A. Copeptin: A novel biomarker in pediatric heart failure due to cardiomyopathies. *Circulation.* 2019;140:A11217
67. Elhewala AA, Sanad M, Soliman AM, Sami MM, Ahmed AA. Matrix metalloproteinase-9 in pediatric rheumatic heart disease with and without heart failure. *Biomed Rep.* 2021;14(1):4. doi: 10.3892/br.2020.1380.
68. Demko I.V., Sobko E.A., Solovieva I.A., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V., Anikin D.A. The role of oxidative stress in the pathophysiology of cardiovascular pathology. *Bulletin of Modern Clinical Medicine.* 2022;1:107-117. doi: 10.20969/ALL.2022.15(1).107-117. (In Russian).
69. Grassi D, Ferri L, Desideri G, Di Giosia P, Cheli P, Del Pinto R, Properzi G, Ferri C. Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk. *Curr Pharm Des.* 2013;19(13):2432-2438. doi: 10.2174/1381612811319130011.
70. Krantz M, Klipp E. Moonlighting proteins - an approach to systematize the concept. *In Silico Biol.* 2020;14(1-2):71-83. doi: 10.3233/ISB-190473.
71. Klebanoff SJ, Kettle AJ, Rosen H, Winterbourn CC, Nauseef WM. Myeloperoxidase: a front-line defender against phagocytosed microorganisms. *J Leukoc Biol.* 2013;93(2):185-198. doi: 10.1189/jlb.0712349.
72. Ng ML, Ang X, Yap KY, Ng JJ, Goh ECH, Khoo BBJ, Richards AM, Drum CL. Novel Oxidative Stress Biomarkers with Risk Prognosis Values in Heart Failure. *Biomedicines.* 2023;11(3):917. doi: 10.3390/biomedicines11030917
73. Ng LL, Pathik B, Loke IW, Squire IB, Davies JE. Myeloperoxidase and C-reactive protein augment the specificity of B-type natriuretic peptide in community screening for systolic heart failure. *Am Heart J.* 2006;152(1):94-101. doi: 10.1016/j.ahj.2005.09.020.
74. El-Alameey I.R., Mahmoud R.A., Kairy S.A., Medany E.A. Significance of myeloperoxidase in the onset of cardiovascular disease among obese children and adolescents. *Biomed. Pharmacol. J.* 2019;12:1647–1659. doi: 10.13005/bpj/1795.

**Для цитирования:** Хамадянова А.У., Валинуров А.Р., Трусов Ю.А., Игнатикова Е.Е., Плечев В.В., Назмиева К.А., Зарипов Д.И., Тюшевских Я.А., Бакиева А.Р., Насибуллина К.Т., Арсланов Р.М., Зиннурова О.Е. Биомаркеры сердечной недостаточности в педиатрической практике. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2023;12(4): 149-162. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4-149-162

**To cite:** Khamadyanova A.U., Valinurov A.R., Trusov Yu.A., Ignatikova E.E., Plechev V.V., Nazmиеva K.A., Zaripov D.I., Tyushevskikh Ya.A., Bakieva A.R., Nasibullina K.T., Arslanov R.M., Zinnurova O.E. Biomarkers of heart failure in pediatric practice. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023;12(4): 149-162. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4-149-162