

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Ахмедова Д.И.<sup>1,2</sup>, Ахмедова Н.Р.<sup>1,2</sup>, Арипов А.Н.<sup>1</sup>, Маткаримова А.А.<sup>3</sup>

## БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА У ДЕТЕЙ С КАРДИОМИОПАТИЯМИ

<sup>1</sup>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, 100179, Ташкент, Республика Узбекистан;

<sup>2</sup>Ташкентский педиатрический медицинский институт, 100140, Ташкент, Республика Узбекистан;

<sup>3</sup>Республиканский детский многопрофильный медицинский центр, Нукус, Республики Каракалпакстан

*В статье представлены результаты исследований 104 больных с кардиомиопатиями, госпитализированных в кардиоревматологические отделения Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии в г. Ташкенте и Республиканского детского многопрофильного медицинского центра Республики Каракалпакстан. Анализ результатов исследования показал, что у детей с кардиомиопатиями отмечается повышение уровня тканевых (ЛДГ, КФК) и кардиоспецифического (КФК-МВ) ферментов независимо от региона проживания и формы заболевания, которое свидетельствует о дисфункции миокарда. В связи с чем, данные ферменты можно расценивать высокоспецифическими биохимическими маркерами поражения миокарда, а возрастание их активности – критериями для диагностики кардиомиопатии у детей. Из биохимических показателей достоверным прогностическим критерием развития и исхода кардиомиопатий является прогрессирующее повышение уровня эндотелина по мере увеличения давности заболевания.*

**Ключевые слова:** дети; кардиомиопатии; тропонин; эндотелин; тканевые ферменты; кардиоспецифические ферменты.

**Для цитирования:** Ахмедова Д.И., Ахмедова Н.Р., Арипов А.Н., Маткаримова А.А. Биохимические маркеры поражения миокарда у детей с кардиомиопатиями. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (6): 337-341.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-6-337-341>

*Akhmedova D.I.<sup>1,2</sup>, Akhmedova N.R.<sup>1,2</sup>, Aripov A.N.<sup>1</sup>, Matkarimova A.A.<sup>3</sup>*

### BIOCHEMICAL MARKERS OF MYOCARDIUM DAMAGE IN CHILDREN WITH CARDIOMYOPATHY

<sup>1</sup>Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, 100179, Tashkent, Republic of Uzbekistan;

<sup>2</sup>Tashkent Pediatric Medical Institute, 100140, Tashkent, Republic of Uzbekistan;

<sup>3</sup>Republican Children's Multidisciplinary Medical Center, Nukus, Republic of Karakalpakstan

*The article presents the results of studies of 104 patients with cardiomyopathy hospitalized in the cardiorheumatological departments of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics in Tashkent and the Republican Children's Multidisciplinary Medical Center of the Republic of Karakalpakstan. An analysis of the results of the study showed that in children with cardiomyopathy there is an increase in the level of tissue (LDH, CPK) and cardiospecific (CPK-MB) enzymes, regardless of the region of residence and the form of the disease, which indicate myocardial dysfunction. Therefore, these enzymes can be regarded as highly specific biochemical markers of myocardial damage, and an increase in their activity can be used as criteria for the diagnosis of heart disease. Of the biochemical parameters, a reliable prognostic criterion for the development and outcome of cardiomyopathy is a progressive increase in the level of endothelin with increasing duration of the disease.*

**Key words:** children; cardiomyopathy; troponin; endothelin; tissue enzymes; cardiospecific enzymes.

**For citation:** Akhmedova D.I., Akhmedova N.R., Aripov A.N., Matkarimova A.A. Biochemical markers of myocardium damage in children with cardiomyopathy. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2019; 64 (6): 337-341 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-6-337-341>

**For correspondence:** Akhmedova Nilufar Rasulovna, Ph.D., Doctoral Candidate of the Department of Hospital Pediatrics with the basics of unconventional treatment number 2 of the Tashkent Pediatric Medical Institute; e-mail: [anilufar74@mail.ru](mailto:anilufar74@mail.ru)

**Acknowledgment.** *The research was performed within the applied grant ADSS.15.1.3. Development of the diagnosis and prognosis criteria in children with cardiovascular diseases dependent on the health determinants.*

**Conflict of interests.** *The authors declare absence of conflict of interests.*

Received 25.04.2019  
Accepted 29.04.2019

**Актуальность.** Болезни сердечно-сосудистой системы имеют особую значимость, связанную не только и даже не столько с их широким распространением, сколько с той ролью, которую эти заболевания играют в инвалидизации детей и в формировании заболеваемости взрослых [1, 2]. Среди сердечно-сосудистых заболе-

ваний у детей особое место занимают кардиомиопатии (КМП), рост которых отмечается в последнее время, что связано с широким внедрением высокоинформативных инструментальных методов исследования сердца [3, 4].

Необходимость дальнейшего изучения проблемы кардиомиопатий у детей связана также с тем, что в последние годы наметилась тенденция к их гипердиагностике в связи с недостаточно активным поиском других известных причин поражения миокарда и недостаточности кровообращения [5–7]. Высокая инвалидизация и смертность детей, страдающих кардиомиопатиями,

**Для корреспонденции:** Ахмедова Нилуфар Расуловна, канд. мед. наук, докторант каф. госпитальной педиатрии с основами нетрадиционного лечения №2 Ташкентского педиатрического медицинского института; e-mail: [anilufar74@mail.ru](mailto:anilufar74@mail.ru)

отсутствие четких клинико-функциональных маркеров диагностики, течения процесса, а также эффективных методов лечения определяют актуальность проблемы.

Одним из ранних признаков развития кардиомиопатий является нарушение сократительной функции миокарда и хроническая сердечная недостаточность. В последние годы внимание исследователей привлечено к изучению роли целого ряда пептидов при сердечно-сосудистых заболеваниях: эндотелинов, нейропептида Y и цитокинов, хромогранина А, тропонинов и др. [8, 9]. Впервые о роли эндотелиальных клеток, как регулятора сосудистого тонуса, написали ученые в 1980 году. Исследователи охарактеризовали эндотелиоциты, как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, способствующий взаимосвязи крови и тканей в критический момент». Также выявлено, что эндотелин-1 является маркером и предиктором тяжести течения и исхода сердечно-сосудистых заболеваний [10]. В сердечной мышце регуляция сократительной функции осуществляется специальным белковым тропомиозиновым комплексом. В патологических условиях механизм функционирования тропонин-тропомиозинового компонента в значительной мере определяется степенью гипоксического повреждения сердца [11, 12]. В настоящее время определение компонентов тропонинового комплекса кардиомиоцитов уже достаточно широко используется в кардиологической практике, в основном для диагностики инфаркта миокарда. Тропомины освобождаются из поврежденных миокардиальных клеток и через лимфатическую систему попадают в общий кровоток [12–14].

В связи с этим, мы нашли актуальным и целесообразным выявление значения ферментов и кардиомаркеров в поражении сердечной мышцы при кардиомиопатиях у детей.

Цель исследования: определить биохимические маркеры поражения миокарда у детей с кардиомиопатиями в зависимости от формы заболевания и места проживания детей.

**Материал и методы.** Нами обследовано 104 больных, госпитализированных в кардиоревматологическое отделение Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии в г. Ташкенте и Республиканского детского многопрофильного медицинского центра Республики Каракалпакстан. Средний возраст обследованных составил  $8,9 \pm 0,6$  лет и варьировал от 1 до 17 лет.

Комплексное обследование больных включало: сбор анамнестических данных – семейный анамнез, акушерский анамнез матери, наследственная предрасположенность, анамнез жизни ребенка, перенесенные заболева-

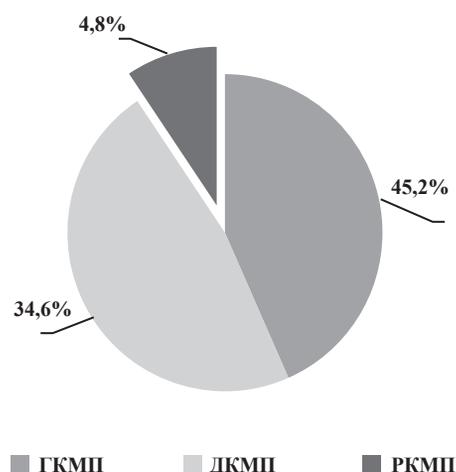


Рис. 1. Распределение детей в зависимости от вида кардиомиопатии.

ния; срок и характер начала заболевания, оценка общего состояния и физического развития.

Диагноз ставился на основании жалоб, объективного осмотра, лабораторных и инструментальных методов исследования (клинические и биохимические анализы крови, рентгенография грудной клетки, ЭКГ и Эхо-КГ). Анализ анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных показал, что всех больных независимо от нозологии объединило наличие на момент исследования хроническая сердечная недостаточность. Средняя длительность заболевания составила  $19,2 \pm 3,1$  месяцев.

Распределение детей в зависимости от вида кардиомиопатий представлено на рис. 1. Как видно из рисунка, большую часть обследованных больных составили дети с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) (45,2%) и гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) (34,6%), в меньшем проценте случаев были диагностирована рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) (4,8%).

Биохимические методы включали определение общего белка и белковых фракций, С-реактивного белка, электролитов крови (калий, натрий, кальций); активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы (КФК), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаргатаминотрансферазы (АСТ), а также кардиоспецифического фермента – креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) и кардиомаркеров (тропонин I и эндотелин-1). Ферменты определяли на биохимическом автомат анализаторе.

Таблица 1

Показатели уровня тканевых и кардиоспецифического ферментов у детей с кардиомиопатиями

Показатели	г. Ташкент	Республика Каракалпакстан	p
АЛТ, Ед/л (норма 5–40 Ед/л)	$26 \pm 2,7$	$29 \pm 3,7$	$p > 0,05$
АСТ, Ед/л (норма 5–40 Ед/л)	$35 \pm 3,1$	$38 \pm 3,4$	$p > 0,05$
ЛДГ, Ед/л (норма 200–400 Ед/л)	$491,7 \pm 29,3^{***}$	$501,8 \pm 30,8^{***}$	$p < 0,05$
КФК, Ед/л (норма 30–170 Ед/л)	$205,2 \pm 23,2^{***}$	$227,41 \pm 23,2^{***}$	$p < 0,001$
КФК-МВ, Ед/л (норма до 10 Ед/л)	$22,73 \pm 2,7^{**}$	$28,4 \pm 2,9^{***}$	$p < 0,001$

Примечание: \*\* –  $p < 0,02$  и \*\*\* –  $p < 0,001$  - достоверность относительно показателей нормы; p – достоверность разницы показателей между сравниваемыми группами.

Таблица 2

Показатели кардиомаркеров у детей с кардиомиопатиями

Показатели	г. Ташкент	Республика Каракалпакстан	<i>p</i>
Тропонин-I, нг/мл (норма 0–0,5 нг/мл)	0,2±0,01	0,3±0,02	<i>p</i> >0,05
Эндотелин-1, ммоль/л (0,1–1,0 ммоль/л)	0,67±0,1	0,87±0,13	<i>p</i> >0,05

Примечание. *p* – достоверность разницы показателей между сравниваемыми группами.

ре «Cobas 6000 R» с использованием реагентов фирмы «Human» (Германия). Показатели кардиомаркеров были определены иммунофлюоресцентным анализом на автомате «IMAXIZ» и полуавтомате «Multiskan» с использованием реактивов фирмы «Nema» (Россия).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Statistica 6.0». Достоверность различий сравниваемых параметров рассчитывалась с помощью критерия Стьюдента.

**Результаты.** Нами проведены лабораторные исследования, включающие изучение активности тканевых ферментов и кардиомаркеров у детей с кардиомиопатиями.

Анализ полученных результатов показателей тканевых и кардиоспецифических ферментов указывает, что срединные показатели ЛДГ, КФК и КФК-МВ были достоверно повышены по сравнению с нормой. Следует отметить, что у детей, проживающих в Республике Каракалпакстан, эти изменения были более выраженными и достоверно высокими, по сравнению с показателями детей г.Ташкента. Значения остальных ферментов (АСТ и АЛТ) были в пределах нормы (табл. 1).

Повышение концентрации тропонина у детей свидетельствует о том, что терминальная стадия хронической сердечной недостаточности (ХСН) сопровождается гибелью кардиомиоцитов и выходом кардиоспецифических белков в кровь. Уровень тропонина у наших обследованных детей соответствовал допустимым значениям неза-

висимо от региона проживания, что свидетельствует о нечувствительности и неспецифичности этого биохимического маркера при данном заболевании, и является наиболее характерным для некроза миокарда (табл. 2).

Определение концентрации в плазме крови эндотелина-1 помогает установить диагноз сердечной недостаточности на ранних стадиях заболевания. Уровень этого показателя в среднем оставался в пределах нормы как у детей, проживающих в г.Ташкенте, так и в Республике Каракалпакстан. Но вместе с тем, по результатам наших исследований выявлены высокие показатели эндотелина-1 с выраженной ХСН по мере прогрессирования заболевания (рис. 2).

Как видно из рис.2, у больных с давностью заболевания 5 лет уровень эндотелина-1 в среднем составил 1,3±0,08 ммоль/л, у больных с давностью заболевания 9 лет, данный средний показатель составил 1,7± 0,1 ммоль/л, а у больного с давностью заболевания 15 лет – 1,98±0,2 ммоль/л, что превышает в 2 раза показателей нормы. Корреляционный анализ между давностью КМП, степени тяжести ХСН и уровнем эндотелина-1 выявил сильную прямую корреляционную связь ( $r=+0,97$ ). В связи с этим, уровень эндотелина-1 можно расценивать прогностическим критерием течения и исхода КМП.

В дальнейшем для оценки состояния миокарда у детей с КМП нами был проведен анализ тканевых и кардиоспецифических ферментов в зависимости от формы заболевания, который указывал на наличие таких же аналогичных изменений этих показателей, как и в зависимости от места проживания детей. Однако следует отметить, что у детей с ДКМП показатели тканевых ферментов ЛДГ, КФК, КФК-МВ были достоверно выше по сравнению с показателями группы сравнения (табл. 3).

При обеих формах КМП уровень ферментов АЛТ и АСТ отличались незначительно и соответствовали средним значениям нормы.

Показатели тропонина у детей также были на уровне нормативных показателей независимо от формы заболевания, а уровень эндотелина-1 был достоверно выше у детей с ГКМП и соответствовал верхней грани-

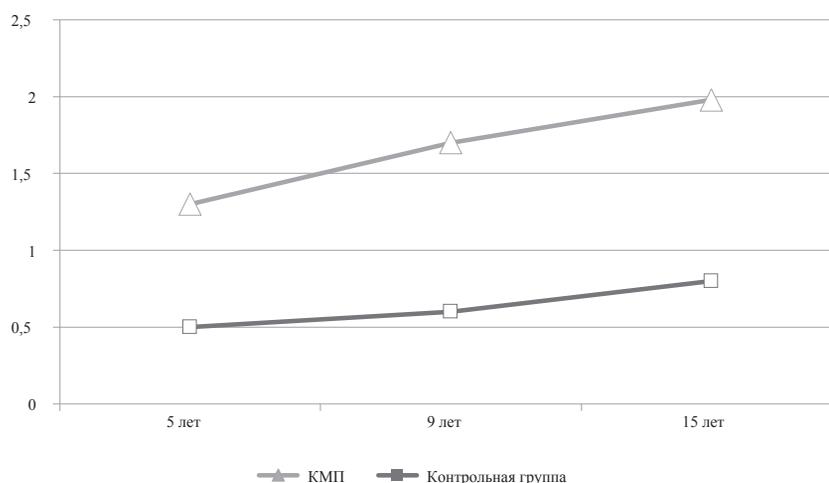


Рис. 2. Показатели эндотелина-1 в зависимости от давности заболевания.

Таблица 3

**Показатели тканевых и кардиоспецифического ферментов в зависимости от формы кардиомиопатии**

Показатели	ДКМП	ГКМП	<i>p</i>
АЛТ, Ед/л (норма 5–40 Ед/л)	25,8±2,2	20,5±1,9	<i>p</i> <0,05
АСТ, Ед/л (норма 5–40 Ед/л)	33,4±4,1	36,7±3,1	<i>p</i> >0,05
ЛДГ, Ед/л (норма 200–400 Ед/л)	493,6±27,7***	396,3±26,6***	<i>p</i> <0,001
КФК, Ед/л (норма 30–170 Ед/л)	198,6±9,9***	183,5±11,4***	<i>p</i> <0,001
КФК-МВ, Ед/л (норма до 10 Ед/л)	19,2±2,1***	15,6±1,3***	<i>p</i> <0,001

Примечание. \*\*\* – достоверность относительно показателей нормы (*p*<0,001); *p* – достоверность разницы показателей между сравниваемыми группами.

Таблица 4

**Показатели кардиомаркеров в зависимости от формы кардиомиопатии**

Показатели	ДКМП	ГКМП	<i>p</i>
Тропонин -I, нг/мл (норма 0–0,5 нг/мл)	0,2±0,019	0,4±0,038	<i>p</i> >0,05
Эндоотелин-1, ммоль/л (0,1–1,0 ммоль/л)	0,76±0,1	1,0±0,2	<i>p</i> >0,05

Примечание. *p* – достоверность разницы показателей между сравниваемыми группами.

це нормы, по сравнению с показателем детей с ДКМП (табл. 4).

**Обсуждение.** Диагностика и дифференциация такого грозного заболевания у детей, как кардиомиопатии, представляет актуальность в снижении детской инвалидности и смертности. В связи с этим, нами была определена цель выявления специфических биохимических маркеров поражения сердечной мышцы при данной патологии. Мы остановили свой выбор на тканевых ферментах, кардиоспецифическом ферменте и кардиомаркерах. В ходе исследования выявленное повышение уровня кардиоспецифических ферментов (КФК, МВ-фракции КФК) в сыворотке крови отражает степень повреждения миокардиальных клеток. Следует отметить также, что данные биомаркеры отражают наличие некроза кардиомиоцитов, но не позволяют уточнить причину его развития [13–15]. Полученные нами результаты определения уровня ферментов выявили высокую достоверность повышения из тканевых ферментов ЛДГ и КФК, а также кардиоспецифического изофермента МВ-фракции креатинфосфокиназы, наиболее выраженное повышение уровня данных ферментов было характерно для детей, проживающих в Республике Каракалпакстан, т. е. в экологически неблагоприятном регионе. На основании этих результатов можно заключить, что вышеуказанные ферменты можно расценивать высокоспецифическими биохимическими маркерами поражения сердечной мышцы, а возрастание их активности – критериями развития кардиомиопатий у детей.

Определение компонентов тропонинового комплекса кардиомиоцитов является наиболее чувствительным и специфичным биохимическим маркером некроза мио-

карда, и поэтому уже достаточно широко используется в кардиологической практике в основном для диагностики инфаркта миокарда. [11, 16, 17]. В 2000 г. ведущие кардиологические сообщества Европы и США выработали так называемый «консенсусный» документ в дефиниции инфаркта миокарда, в котором тропонин утвержден как главный диагностический критерий инфаркта миокарда. В последние несколько лет определение тропонинов стали применять и в педиатрии, в основном в неонатологии [18]. В перечисленных работах обследование новорожденных проводилось на 1-й неделе жизни, в исследование включались дети с патологией ЦНС, недоношенные и маловесные новорожденные. Критерием исключения являлись врожденные пороки сердца (ВПС), нарушения сердечного ритма, генетические аномалии. При этом повышение тропонинов отмечалось у детей в тяжелом состоянии (внутрижелудочковые кровоизлияния, длительная искусственная вентиляция легких и др.). По данным литературы [19–21], как маркер и предиктор тяжести и исхода сердечно-сосудистых заболеваний рассматривается эндоотелин. Эндоотелин относится к числу биологически активных бициклических полипептидов широкого спектра действия, различают три изоформы эндоотелина: эндоотелина-1, эндоотелин-2 и эндоотелин-3 [22–25]. На сегодняшний день эндоотелин-1 является одним из наиболее значимых регуляторов функционального состояния эндотелия сосудов [22]. На основании этих данных мы нашли целесообразным определить степень значимости тропонина и эндоотелина-1 в качестве маркера развития КМП у детей. Результаты наших исследований выявили, что при кардиомиопатиях уровень тропонина достоверно не отличается от показателей нормы, тогда как уровень эндоотелина-1 достоверно увеличивается по мере прогрессирования заболевания, что свидетельствует о значимости данного показателя в развитии и прогнозировании исхода КМП у детей.

**Заключение.** У детей с КМП независимо от формы заболевания отмечается повышение уровня тканевых (ЛДГ, КФК) и кардиоспецифического (КФК-МВ) ферментов, что свидетельствует о поражении миокарда. Наиболее выраженное повышение уровня данных ферментов характерно для детей, проживающих в Республике Каракалпакстан. Достоверным прогностическим критерием развития и исхода КМП является также прогрессирующее повышение уровня эндоотелина-1 по мере увеличения давности заболевания.

На основании этого можно заключить, что ЛДГ, КФК, КФК-МВ и кардиомаркер эндоотелин-1 можно расценивать высокоспецифическими биохимическими маркерами поражения миокарда, а возрастание их активности – критериями развития кардиомиопатий у детей.

**Финансирование.** Исследование проводилось в рамках прикладного гранта АДСС.15.1.3. Разработка критериев диагностики и прогноза у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в зависимости от детерминант здоровья.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА (пп. 5-7, 12, 13, 15-18, 21-25 см. REFERENCES)

1. Кожевникова О.В. Факторы риска и маркеры ранней диагностики сердечно-сосудистых болезней у детей: Автореф. ... дисс. докт. мед. наук. М.; 2017.
2. Березнева Н.А., Сорокина Т.Е., Аверьянова Н.С., Громыко О.Е., Арсеньева Е.Н., Кустова О.В., Вашакмадзе Н.Д., Басаргина Е.Н.,

- Пинелис В.Г. Артериальное давление и полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы у детей с гипертрофической кардиомиопатией. *Российский педиатрический журнал*. 2012; 6; 10-3.
3. Линяева В.В., Леонтьева И.В., Павлов В.И., Иванова Ю.М., Воздвиженская Е.С. Биохимические и электрофизиологические маркеры электрической нестабильности миокарда у детей с гипертрофической кардиомиопатией. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015; 94 (2): 60-2.
  4. Черных Н.Ю., Грознова О.С., Тарасова А.А., Шигабеев И.М. Биохимические маркеры ишемии, сердечной недостаточности и деформация миокарда у детей с гипертрофической кардиомиопатией. *Педиатрия (Приложение к журналу Consilium Medicum)*. 2018; 4: 80-4.
  8. Амелюшкина В.А., Коткина Т.И., Титов В.Н. Биохимические маркеры пораженного миокарда. *Клиническая медицина*. 2000; 5: 9-13.
  9. Бершова Т.В., Баканов М.И., Басаргина Е.Н., Гасанов А.Г., Иванов А.П., Монаенкова С.В. Динамика биохимических маркеров ремодулирования миокарда у детей с дилатационной кардиомиопатией на фоне комплексной терапии. *Российский медицинский журнал*. 2014; 5: 25-9.
  10. Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Эндотелины в норме и патологии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 10: 210-4.
  11. Короткова А.А., Титов В.Н., Стараведов И.И. Прогностическая роль кардиального тропонина I у больных с острым синдромом без подъема ST. *Кардиология*. 2002; 4: 19-22.
  14. Гиляревский С.Р. Миокардит: современные подходы к диагностике и лечению. М.: Медиа Сфера, 2008; 324 с.
  19. Шурыгин М.Г. Значение повышения продукции эндотелина при инфаркте миокарда. *Фундаментальные исследования*. 2015; 1: 1281-7.
  20. Шурыгин М.Г. Экспрессия эндотелина при экспериментальном инфаркте миокарда в условиях измененной концентрации фибробластического и вазоэндотелиального факторов роста. *Бюллетень ВСНЦСО РАМН*. 2013; 1(89): 125-9.
  7. Hsia T.Y., Ringewald J.M., Stroud R.E., Forbus G.A., Bradley S.M., Chung W.K., Spinale FG. Determinants of extracellular matrix remodelling are differentially expressed in paediatric and adult dilated cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail*. 2011; 13(3): 271-7.
  8. Amelyushkina V.A., Kotkina T.I., Titov V.N. Biochemical markers of the affected myocardium. *Klinicheskaya meditsina*. 2000; 5: 9-13. (in Russian)
  9. Bershova T.V., Bakanov M.I., Basargina E.N., Gasanov A.G., Ivanov A.P., Monaenkova S.V. Dynamics of biochemical markers of myocardial remodeling in children with dilated cardiomyopathy against the background of complex therapy. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2014; 5: 25-9. (in Russian)
  10. Dremina N.N., Shurygin M.G., Shurygina I.A. Endothelin in health and disease. *Mezhdunarodniy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2016; 10: 210-4. (in Russian)
  11. Korotkova A.A., Titov V.N., Staravedov I.I. The prognostic role of cardiac troponin I in patients with acute ST-free syndrome. *Kardiologiya*. 2002; 4: 19-22. (in Russian)
  12. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009): digest version. *Circ. J*. 2011; 75(3): 734-43.
  13. Eisenberg M.A., Green-Hopkins I., Alexander M.E., Chiang V.W. Cardiac troponin T as a screening test for myocarditis in children. *Pediatr. Emerg. Care*. 2012; 28(11): 1173-8.
  14. Gilyarevsky S.R. Myocarditis: modern approaches to diagnosis and treatment. Moscow: Media-Sphera; 2008. (in Russian)
  15. Izumi T., Nishii M. Diagnostic and prognostic biomarkers in acute myocarditis. *Interleukin-10. Herz*. 2012; 37(6): 627-31
  16. Shammass N.W., Padaria R.F., Coyne E.P. Pericarditis, myocarditis, and other cardiomyopathies. *Prim.Care*. 2013; 40(1): 213-36.
  17. Baba Y., Kubo T., Yamanaka S., Hirota T., Tanioka K., Yamasaki N. et al. Clinical Significance of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Int. Heart. J*. 2015; 56(3): 309-13.
  18. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram Part IV: The ST Segment, T and U Waves, and the QT Interval A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology, the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. Pentti M. Rautaharju, MD, PhD; Borys Surawicz, MD, FAHA, FACC; Leonard S. Gettes, MD, FAHA, FACC. *J.Am.Coll.Cardiol.* published online Feb 19, 2009.
  19. Shurygin M.G. The value of increasing endothelin production in myocardial infarction. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2015; 1: 1281-7. (in Russian)
  20. Shurygin M.G. Endothelin expression in experimental myocardial infarction under conditions of altered concentration of fibroblastic and vasoendothelial growth factors. *Bulleten VSNTsSO RAMN*. 2013; 1(89): 125-9. (in Russian)
  21. Davenport A.P. Endothelin. *Pharmacol. Rev*. 2016; 68(2): 357-418.
  22. Tanowitz H.B. Role of endothelin 1 in the pathogenesis of chronic chagasic heart disease. *Infect. Immun*. 2005; 73: 2496-2503.
  23. Liefeldt L. Effects of transgenic endothelin-2 over expression on diabetic cardiomyopathy in rats. *Eur. J. Clin. Invest*. 2010; 40(3): 203-10.
  24. Ling L., Maguire J.J., Davenport A.P. Endothelin-2, the forgotten isoform: emerging role in the cardiovascular system, ovarian development, immunology and cancer. *Br. J. Pharmacol.* 2013; 168(2): 283-95.
  25. Hiyama T.Y. Endothelin-3 expression in the subfornical organ enhances the sensitivity of Na(x), the brain sodium-levelsensor, to suppress salt intake. *Cell Metab*. 2013; 17: 507-19.

## REFERENCES

Поступила 25.04.19

Принята к печати 29.04.19