

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра технологій медичної діагностики

Магістерська робота

за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування»
на тему: «Лабораторні маркери при захворюваннях серцево-судинної
системи»

Виконав: здобувач в.о. курсу 2, групи 04-24-089

IV факультету, за спеціальністю 224

«Технології медичної діагностики та лікування»

Таран Артем Миколайович

Керівник:

д. мед. н, проф. Тюпка. Т.І.

Рецензент:

к.ф.н. доц. Авідзба Ю.Н.

Харків – 2026

ЗМІСТ

ВСТУП.....	3
РОЗДІЛ 1. КЛАСИФІКАЦІЯ ТА ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ЗАСТОСУВАННЯ БІОМАРКЕРІВ.....	5
1.1. Історична перспектива та еволюція серцевих біомаркерів.....	5
1.2. Патолофізіологічні механізми вивільнення біомаркерів з кардіоміоцитів.....	9
1.3. Класифікація біомаркерів за патолофізіологічним принципом	12
РОЗДІЛ 2. ОСНОВНІ ГРУПИ БІОМАРКЕРІВ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ	16
2.1. Біомаркери некрозу та ураження міокарда.....	16
2.2. Біомаркери гемодинамічного стресу та серцевої недостатності (СН)	22
2.3. Біомаркери запалення, атеросклерозу та оксидативного стресу	25
2.4. Біомаркери фіброзу та ремоделювання міокарда.....	30
РОЗДІЛ 3. СПЕЦИФІЧНІ ТА НОВІТНІ ЛАБОРАТОРНІ МАРКЕРИ.....	34
3.1. D-димер: маркер тромбоутворення та ризику кровотеч	34
3.2. Комбіновані та нові діагностичні підходи при гострому коронарному синдромі (ГКС)	37
3.3. Перспективні біомаркери: мікроРНК та інші "оміксні" технології.....	44
РОЗДІЛ 4. АНАЛІТИЧНІ ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ВИКОРИСТАННЯ БІОМАРКЕРІВ	48
4.1. Преаналітичний етап та його вплив на результати	48
4.2. Аналітичні характеристики сучасних імуноаналізів (hs-cTn)	52
4.3. Впровадження швидких діагностичних протоколів (ADPs).....	55
ВИСНОВКИ	59
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	62

ВСТУП

Актуальність теми. Серцево-судинні захворювання залишаються провідною причиною смертності та інвалідизації у світі. За даними ВООЗ, щорічно від серцево-судинної патології помирає понад 17 мільйонів людей, що становить близько третини всіх випадків смерті. ССЗ охоплюють широкий спектр станів, включаючи ішемічну хворобу серця, серцеву недостатність, артеріальну гіпертензію, порушення ритму та судинні ускладнення. Висока поширеність цих захворювань, їх прогресуючий характер та складність прогнозування клінічного перебігу зумовлюють необхідність розробки надійних, чутливих та специфічних методів діагностики.

Раннє виявлення та стратифікація ризиків при ССЗ значно підвищують ефективність терапії, дозволяють оптимізувати фармакологічне та немедикаментозне лікування, а також зменшують частоту госпіталізацій та ускладнень. У цьому контексті лабораторні біомаркери виступають важливим інструментом сучасної кардіології. Вони дозволяють оцінювати ступінь ураження міокарда, активність запальних процесів, гемодинамічний стрес та ризик прогресування захворювання. Застосування біомаркерів у клінічній практиці сприяє не лише точній діагностиці, а й прогнозуванню результатів лікування та моніторингу ефективності терапевтичних втручань.

Мета і завдання дослідження. Систематизувати та узагальнити наукові дані щодо ролі та клінічного значення сучасних лабораторних маркерів у діагностиці, прогнозуванні та моніторингу серцево-судинних захворювань.

Завдання:

- Проаналізувати еволюцію серцевих біомаркерів — від традиційних ферментів (аспартатамінотрансферази, креатинфосфокінази) до високочутливих білків (тропоніни, натрійуретичні пептиди).
- Охарактеризувати основні групи біомаркерів за патофізіологічним значенням: некроз міокарда, гемодинамічний стрес, запалення, фіброз та ремоделювання серцевого м'яза.

- Детально розглянути клінічне застосування ключових маркерів, таких як серцеві тропоніни, натрійуретичні пептиди (BNP, NT-proBNP) та С-реактивний білок (CRP).
- Проаналізувати діагностичний та прогностичний потенціал новітніх та перспективних біомаркерів, зокрема GDF-15, sST2, галектин-3, копептин, мікроРНК.
- Висвітлити аналітичні та клінічні аспекти використання біомаркерів, включаючи проблеми преаналітичного етапу, стандартизацію досліджень та впровадження швидких діагностичних протоколів у клінічну практику.

Об'єкт та предмет дослідження. Процеси діагностики та прогнозування при серцево-судинних захворюваннях. Лабораторні біомаркери та їх клініко-діагностичне значення при різних формах ССЗ.

Наукова новизна та практичне значення. Наукова новизна дослідження полягає в узагальненні сучасних даних щодо новітніх лабораторних маркерів серцево-судинних захворювань та їх використанні у мультимаркерних стратегіях діагностики та прогнозування. Практичне значення роботи полягає у обґрунтуванні стандартизованих підходів до застосування біомаркерів у клінічній практиці, що сприяє підвищенню точності діагностики, оптимізації лікування та покращенню прогнозу для пацієнтів з ССЗ.

РОЗДІЛ 1. КЛАСИФІКАЦІЯ ТА ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ЗАСТОСУВАННЯ БІОМАРКЕРІВ

1. 1. Історична перспектива та еволюція серцевих біомаркерів

Діагностика гострого інфаркту міокарда (ГІМ) зазнала значної еволюції протягом останніх десятиліть, що відображає одночасний розвиток лабораторних методів і зміну поколінь серцевих біомаркерів. Цей розвиток пройшов шлях від широкоспецифічних показників загального клітинного ушкодження до високоспецифічних молекул, що дозволяють виявляти навіть мінімальні ушкодження кардіоміоцитів. Така еволюція посилила діагностичну чутливість і специфічність, змінила часові алгоритми обстеження пацієнтів із підозрою на ГІМ і вплинула на клінічні рішення в ургентній медицині [12].

Від неспецифічних ферментів до кардіоспецифічних біомаркерів. Початкові спроби лабораторної діагностики ГІМ ґрунтувалися на визначенні ферментів, що вивільнялися при загальному руйнуванні клітинних структур. Першим широкоживаним маркером стала аспартатамінотрансфераза (АСТ), описана в середовищі клінічної практики в середині ХХ століття. Згодом у діагностичний арсенал увійшла лактатдегідрогеназа (ЛДГ). Хоча підвищення активності цих ферментів відображає ушкодження міокарда, їх клінічне застосування було обмежене низькою специфічністю — АСТ і ЛДГ присутні в печінці, скелетних м'язах та інших тканинах, і їх рівні можуть зростати при багатьох неішемічних станах (наприклад, захворювання печінки, перикардит, тромбоемболія легеневої артерії). Через це згодом вони втратили практичну актуальність у контексті діагностики ГІМ [12].

Наступним етапом стала інтеграція у клініку креатинкінази (КК) та її кардіальної ізоформи МВ (КК-МВ). Визначення КК-МВ суттєво підвищило як чутливість, так і специфічність лабораторної діагностики щодо серцевого походження ушкодження, і протягом тривалого часу ця ізоформа вважалася ключовим лабораторним маркером ГІМ. Проте й КК-МВ має обмеження: її концентрація може зростати при травмах скелетних м'язів, у пацієнтів із тяжким

гіпотиреозом або хронічною нирковою недостатністю, а також при різних міопатіях. Попри це, КК-МВ зберіг клінічну цінність у певних ситуаціях — зокрема при підозрі на реінфаркт, оскільки її динаміка повернення до норми (зазвичай 48–72 години) дає можливість відрізнити повторний епізод від тривалого підвищення іншого маркера [25].

Революція серцевих тропонінів. Імунологічні методи визначення серцевих тропонінів Т (сTnT) і І (сTnI), впроваджені в 1990-х роках, докорінно змінили підходи до лабораторної діагностики ГІМ. Тропоніни — структурні білки скоротливого апарату кардіоміоцитів, що мають кардіоспецифічні ізоформи, і тому їх визначення має високу специфічність щодо ушкодження серцевого м'яза. Поступова заміна КК-МВ тропонінами відбулася завдяки кращій характеристиці співвідношення чутливості/специфічності та інформативності при малих ушкодженнях міокарда. Початкові методи мали обмежену аналітичну чутливість, що створювало «тропонін-сліпий» період — інструментальне вікно в перші години від початку симптомів, коли концентрація тропонінів ще не досягала порогових значень для виявлення; тому для встановлення діагнозу вимагалися серійні визначення через 3–9 годин [12].

Впровадження високочутливих тропонінових тестів (hs-cTn) у 2007–2010 роках стало наступним істотним кроком. Ці аналітичні платформи забезпечили значно меншу межу виявлення і поліпшену відтворюваність на рівні 99-го процентиля. Hs-cTn характеризуються такими практичними перевагами: раннє виявлення підвищення концентрацій (інкремент помітний вже через 2–3 години після початку симптомів), висока аналітична точність (коефіцієнт варіації на рівні 99-го процентиля <10%), і можливість використання коротких діагностичних алгоритмів (наприклад, 0/1-год або 0/2-год), що рекомендовані провідними кардіологічними товариствами та дозволяють швидко виключати або підтверджувати ГІМ, зменшуючи час перебування пацієнта у відділенні невідкладної допомоги і пов'язані витрати [12, 25]. Аналітичні характеристики hs-cTn також підкреслюють необхідність стандартизації процесу відбору проб, збереження зразків та інтерпретації результатів (включно з урахуванням

біологічної варіабельності та використанням референтних популяцій при визначенні 99-го перцентилі).

Кінетика і практичне застосування біомаркерів. Для коректної інтерпретації результатів важливо розуміти часові профілі різних маркерів: ранні підйоми показників, час до максимальних значень і період повернення до норми. Hs-cTn забезпечують ранню і більш тривалу детекцію вивільнення серцевих білків, тоді як, наприклад, КК-МВ дає корисну інформацію при підозрі на повторний інфаркт (швидше нормалізується). При оцінці динаміки рівнів біомаркерів клініцисти повинні поєднувати лабораторні дані з клінічною картиною, електрокардіографією та візуалізаційними дослідженнями, щоб відрізнити гострі ішемічні події від хронічно підвищених значень [25].

Сучасна парадигма: від некрозу до субклінічного ураження міокарда. Попередній принцип «тропонін = інфаркт» змінився: в умовах високої аналітичної чутливості тропонінів часто реєструються низькі концентрації у великої частини здорових людей, що вказує на гетерогенність механізмів їх вивільнення. Малі підвищення hs-cTn можуть бути зумовлені не лише некрозом (ішемічним або травматичним), а й процесами апоптозу, підвищеною проникністю клітинних мембран, фізіологічною регенерацією кардіоміоцитів або підсиленням механічним стресом міокарда. Відповідно, четверте універсальне визначення інфаркту міокарда чітко розмежовує поняття «ураження міокарда» та «інфаркт міокарда»: перше означає підвищення cTn вище 99-го перцентилі (що свідчить про пошкодження кардіоміоцитів, але не вказує на етіологію), тоді як інфаркт міокарда — це гостре ураження міокарда в поєднанні з ознаками ішемії (типові симптоми, характерні зміни на ЕКГ або дані візуалізації). Ураження може бути гострим (динаміка росту/падіння) або хронічним (постійно підвищені рівні). Ця концептуальна зміна важлива для диференційної діагностики і вибору лікувальної тактики [12].

Диференційна діагностика підвищення тропонінів. Сучасний підхід підкреслює, що підвищення hs-cTn може спостерігатися при широкому спектрі серцевих і несерцевих станів: гостра і хронічна серцева недостатність, міокардит,

аритмії, тромбоемболія легеневої артерії, тяжкі інфекції і сепсис, хронічна ниркова недостатність, інсульт та інші системні захворювання. Тому інтерпретація результатів без урахування клінічного контексту може призвести до помилкових діагнозів. Ключовими є виявлення динаміки (зростання/падіння), наявність клінічних симптомів ішемії, дані ЕКГ і, за потреби, візуалізації [12].

Прогностичне значення. Навіть незначні підвищення hs-cTn асоціюються з підвищеним ризиком коротко- та довгострокової серцево-судинної захворюваності і смертності, що робить тропоніни не лише діагностичним, але й важливим прогностичним маркером. Це дозволяє ідентифікувати пацієнтів із підвищеним ризиком, які можуть потребувати інтенсивнішого спостереження та модифікації факторів ризику [12].

Практичні наслідки для клінічної практики. Перехід до високочутливих тестів впливає на декілька практичних аспектів: необхідність застосування стандартизованих алгоритмів відбору проб і інтерпретації результатів (включно з урахуванням 99-го перцентилля і потенційного використання секс-специфічних порогів), логістичні зміни у відділеннях невідкладної допомоги (швидкі алгоритми 0/1-год або 0/2-год), а також більш уважний підхід до диференційної діагностики підвищень тропоніну. Крім того, лабораторії і клініцисти повинні взаємодіяти щодо якості аналітичних методів, контролю якості і формування локальних референтних значень [12, 25].

1.2. Патолофізіологічні механізми вивільнення біомаркерів з кардіоміоцитів

Впровадження високочутливих тестів для визначення серцевих тропонінів змінило фундаментальні уявлення про походження й інтерпретацію підвищення цих маркерів у крові: якщо раніше підвищення сТп розглядали переважно як маркер масивного некрозу при інфаркті, то сучасні методи виявляють низькорівневі концентрації у широких групах осіб — від абсолютно здорових добровольців до хворих із хронічними системними станами — і це змушує заново формулювати питання про клітинні й молекулярні механізми викиду та критерії відмежування клінічно значущої ішемії від інших джерел підвищення [2, 12]. Тропоніновий комплекс складається з трьох субодиниць — тропоніну С (Ca^{2+} -залежний регулятор), тропоніну І (інгібітор актин–міозинової взаємодії) та тропоніну Т (якірна субодиниця, що зв'язує комплекс із тропоміозином) — і в кардіоміоциті більшість цього пулу міцно інтегрована в саркомерну архітектуру, тоді як невелика, але суттєва цитоплазматична «вільна» фракція перебуває в розчинному стані і є доступною для раннього вивільнення; саме співвідношення саркомерний:цитоплазматичний пул визначає потенційну величину й швидкість викиду при різних типах ушкодження [5, 11].

При тривалій ішемії, що призводить до некрозу кардіоміоцитів, відбувається порушення цілісності плазматичної мембрани і руйнування саркомерної архітектури, внаслідок чого внутрішньоклітинні білки, включно з тропонінами, виходять у міжклітинний простір і далі в кров; об'єм викиду корелює з розміром некротичного вогнища, а часовий профіль концентрацій у плазмі зазвичай має класичну хвильоподібну форму — раннє підвищення, пік і поступове зниження залежно від кліренсу та розпаду — тому для клінічної діагностики гострого інфаркту міокарда важливим є не лише перевищення 99-го перцентилу, але й наявність відповідної динаміки та сумісної клінічної картини [2, 3, 12]. Разом із тим, запрограмовані форми загибелі, зокрема апоптоз, який на початкових стадіях зберігає цілісність плазматичної мембрани і «упаковує» клітинні компоненти в апоптичні тіла, можуть призводити до локального й відносно повільного викиду фрагментів білків; такі механізми, а також

некроптоз, пірофорез і аутофагія-залежні процеси, відрізняються за сигналізацією й часовими профілями і тому демонструють, що підвищення cTn відображає ширший спектр клітинної дисфункції й загибелі, а не лише класичний ішемічний некроз [11].

Крім класичного некротичного викиду, існує велика кількість даних про безнекротичні шляхи потрапляння тропонінів у кров при короточасній, оборотній ішемії або при механічному стресі: підвищення мембранної проникності, утворення й вивільнення мембранних везикул (екзосом, мікроевезикул) та мембранний «блеббінг» дозволяють невеликій частці цитоплазматичних білків залишати клітину без тотальної втрати сарколеми; ці структури можуть відшаровуватися й транспортуватися у міжклітинний простір і потім потрапляти в кров, і оскільки цитоплазматична фракція становить невелику частку загального пулу тропонінів, такі події зазвичай супроводжуються низькими, але виявленими високочутливими тестами рівнями cTn, типово для субклінічних або транзиторних ушкоджень [14]. Одночасно внутрішньоклітинні протеази, зокрема калпейн та каспази, а також позаклітинні ферменти розщеплюють тропонінові молекули на фрагменти, які можуть відрізнятися за гідрофобністю, здатністю долати мембрани та імунореактивністю в різних наборах антитіл, застосованих у імуноаналізах; посттрансляційні модифікації (оксидативні зміни, фосфорилування, глікозилювання тощо) додатково впливають на стабільність молекул і їхній період напіввиведення, через що один і той самий біохімічний процес у клітині може «бачитися» різними тестами по-різному.

Шляхи елімінації тропонінів та їхніх фрагментів включають ензиматичний розпад у плазмі і органний кліренс, зокрема нирковий і печінковий; хронічна ниркова недостатність веде до підвищення базального рівня cTn через зниження ниркового кліренсу і порушення балансу між продукцією та виведенням, а системне запалення, ендотеліальна дисфункція й активність систем коагуляції можуть модулювати розпад і утилізацію білків, ускладнюючи інтерпретацію результатів у пацієнтів із тяжкими коморбідними

станами [15]. Вимірювання високочутливими тестами також показали наявність у здорових осіб фізіологічних добових флуктуацій концентрації сТп, що можуть корелювати з циркадними змінами гемодинаміки, гормональним фоном, рівнем фізичної активності та метаболічними процесами; хронічне оновлення кардіоміоцитів та мікротравми при повсякденному навантаженні можуть створювати фон постійно низьких рівнів тропонінів, що підкреслює необхідність стандартизованого відбору зразків (стабільні умови, відпочинок перед забоем) і застосування статистичних підходів для відокремлення аналітичного шуму від реальної біологічної зміни [14].

З огляду на множинність механізмів вивільнення, клінічна інтерпретація підвищення сТп вимагає інтеграції абсолютного значення з оцінкою динаміки (зростання/падіння), клінічним контекстом, даними ЕКГ та іншими біомаркерами (наприклад, NT-proBNP, hs-CRP, показниками функції нирок); однократне виявлення підвищеного сТп без відповідної динаміки та без клінічних ознак ішемії не обов'язково свідчить про інфаркт міокарда і вимагає комплексної диференційної діагностики. Для кількісного відокремлення аналітичного шуму від значущої біологічної зміни використовують поняття Reference Change Value (RCV), яке враховує як аналітичну імпрецизію (%CV), так і внутрішньоособову біологічну варіабельність; це має бути невід'ємною частиною як клінічної практики, так і дизайну досліджень. Через неоднозначні джерела викиду сТп дослідження, що ставлять на меті оцінити ішемічний некроз або ефект інтервенцій на субклінічні маркери, повинні чітко визначати критерії включення та виключення: наприклад, при дослідженні гострих коронарних синдромів доцільно виключати пацієнтів із хронічною нирковою хворобою або активним сепсисом, а при оцінці субклінічних змін необхідно контролювати добовий ритм, фізичну активність перед забором, прийом медикаментів, що впливають на мембранну проникність, і застосовувати стандартизовані протоколи збору зразків [14].

1.3. Класифікація біомаркерів за патофізіологічним принципом

Біомаркери серцево-судинних захворювань (ССЗ) доцільно розглядати не як ізольовані лабораторні «тести», а як інструменти, що відображають конкретні патофізіологічні процеси в серці та судинах. Такий підхід дозволяє співвіднести лабораторні дані з певною ланкою патогенезу: від масивної загибелі кардіоміоцитів до прихованих процесів запалення, ремоделювання, фіброзу, порушень гемостазу чи молекулярної дисрегуляції. Важливо підкреслити, що межі між групами є умовними: багато маркерів мають мультифакторну природу та можуть одночасно відображати кілька механізмів. Прикладом є GDF-15, який реагує на клітинний стрес, запалення і структурне ремоделювання [5].

Першу групу становлять маркери некрозу та ушкодження міокарда. Вони традиційно використовуються у діагностиці гострого інфаркту міокарда (ГІМ). Центральне місце серед них займають серцеві тропоніни I та T (cTnI, cTnT) — специфічні білки саркомерного апарату кардіоміоцитів. Їх підвищення в крові понад 99-й процентиль у поєднанні з клінічними й інструментальними ознаками ішемії становить основу сучасної діагностики інфаркту. Водночас впровадження високочутливих методів (hs-cTn) продемонструвало, що тропоніни можуть підвищуватися не лише при масивному некрозі. До механізмів їх появи в кровотоці належать апоптоз, транзиторна підвищена проникність клітинних мембран, секреція міковезикул, протеолітична деградація внутрішньоклітинних білків та навіть фізіологічне клітинне оновлення. Тому інтерпретація результатів потребує оцінки динаміки змін, клінічного контексту та супутніх маркерів. Історично попередником тропонінів була креатинкіназа-MB (КК-MB), яка нині має обмежене застосування, головним чином для діагностики реінфаркту, оскільки швидко нормалізується. Інші ферментні маркери, як-от аспартатамінотрансфераза (АСТ) чи лактатдегідрогеназа (ЛДГ), через низьку специфічність втратили клінічне значення. Так звані «ранні» маркери — міоглобін та Н-FABP (білок, що зв'язує жирні кислоти серця) — нині також використовуються рідше, оскільки мають низьку кардіоспецифічність [15, 21, 25].

Другу групу становлять маркери гемодинамічного стресу та розтягнення міокарда. Найбільш вивченими серед них є натрійуретичні пептиди — BNP та його стабільний фрагмент NT-proBNP. Вони синтезуються кардіоміоцитами у відповідь на об'ємне перевантаження та підвищений тиск у камерах серця. В клінічній практиці натрійуретичні пептиди є важливим інструментом для діагностики серцевої недостатності (CH) та стратифікації ризику. Нормальні рівні BNP/NT-proBNP мають високу негативну прогностичну цінність і дозволяють виключити CH у пацієнтів із задишкою. Серійні вимірювання NT-proBNP застосовують для оцінки ефективності терапії та динаміки ризику. До цієї ж групи належить розчинна форма рецептора ST2 (sST2). Підвищення його концентрації свідчить про механічний стрес міокарда та блокує кардіопротекторний сигнальний шлях IL-33/ST2L. Клінічні дані підтверджують, що високі рівні sST2 асоціюються з несприятливим ремоделюванням та гіршим прогнозом у пацієнтів із CH [11, 12].

Третя група включає маркери запалення та оксидативного стресу. Відомо, що запалення є ключовим фактором розвитку атеросклерозу та його ускладнень. Тому біомаркери цього процесу мають високу прогностичну цінність. Високочутливий С-реактивний білок (hs-CRP) вважається найпростішим і найнадійнішим показником хронічного низькорівневого запалення, а також незалежним предиктором серцево-судинних подій. GDF-15, представник сімейства TGF- β , реагує на широкий спектр клітинних стресорів і є маркером високого ризику серцево-судинних ускладнень та смертності. Його цінність полягає у додатковій прогностичній інформації, яка не дублює дані класичних маркерів. Мієлопероксидаза (MPO) відображає активацію нейтрофілів та інтенсивність окислювальних процесів у атеросклеротичних бляшках. Ішемічно-модифікований альбумін (ІМА), хоч і не є специфічним для серця, може свідчити про ранні оксидативні зміни внаслідок ішемії [15].

Четверта група охоплює маркери фіброзу та ремоделювання міокарда. До них належить галектин-3 (Gal-3), який продукується макрофагами та стимулює фібробласти до синтезу колагену. Gal-3 корелює з масштабом фіброзу та

прогнозом при СН, однак його діагностичну цінність обмежує залежність від функції нирок. sST2, окрім ролі у гемодинамічному стресі, також бере участь у фіброгенезі, оскільки блокує захисну дію IL-33, сприяючи гіпертрофії міокарда та накопиченню міжклітинного матриксу. GDF-15 в експериментальних моделях демонструє антигіпертрофічні властивості, проте клінічні спостереження свідчать: його високі рівні асоціюються з підвищеним ризиком несприятливих подій.

П'ята група включає маркери активації коагуляції та фібринолізу. Порушення гемостазу та тромбоутворення відіграють вирішальну роль у розвитку гострих коронарних синдромів та венозних тромбоемболічних ускладнень. Найбільш відомим маркером цієї групи є D-димер — продукт деградації стабілізованого фібрину. Його використовують переважно для виключення венозної тромбоемболії завдяки високій чутливості та негативній прогностичній цінності. Водночас дуже високі рівні D-димеру можуть вказувати на підвищений ризик кровотеч у пацієнтів, які отримують антикоагулянтну терапію. У кардіологічному контексті інші маркери коагуляції дають додаткову інформацію про активність тромботичних процесів [3].

Окремо виділяють новітні та експериментальні біомаркери. Це молекули, які ще перебувають на стадії клінічної валідації. Серед них копептин — стабільний фрагмент прогормону вазопресину, який швидко зростає у відповідь на гострий стрес і може допомагати у ранній діагностиці ГІМ (особливо при поєднанні зі звичайними, не-hs, тропоніновими тестами). Ліпопротеїн(а) — генетично детермінований фактор ризику атеросклерозу та кальцинозу аортального клапана. Перспективними також вважаються циркулюючі мікроРНК (miRNA). Це короткі некодуючі молекули РНК, що регулюють експресію генів. Вони демонструють специфічні профілі при ішемічній хворобі серця, інфаркті міокарда та серцевій недостатності. Комбіновані панелі з кількох miRNA здатні підвищити діагностичну точність і можуть стати основою персоналізованої діагностики [11, 12].

Практичне значення такої патофізіологічної класифікації полягає у кількох моментах. По-перше, жоден маркер не відображає увесь патологічний процес, а лише його фрагмент. Тому мультибіомаркерний підхід, що поєднує показники некрозу, гемодинамічного стресу, запалення та фіброзу, забезпечує комплексну і прогностично значущу оцінку стану пацієнта. По-друге, інтерпретація результатів потребує врахування обмежень кожного маркера: впливу функції нирок, наявності системного запалення, міжметодної нестандартизованості (особливо для cTnI), біологічної варіабельності та преаналітичних факторів. По-третє, така класифікація дозволяє формувати раціональні клінічні алгоритми: одні маркери краще підходять для швидкого підтвердження або виключення діагнозу (hs-cTn, BNP), інші — для довготривалої стратифікації ризику та моніторингу ефективності терапії (NT-proBNP, sST2, Gal-3, GDF-15).

РОЗДІЛ 2. ОСНОВНІ ГРУПИ БІОМАРКЕРІВ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

2.1. Біомаркери некрозу та ураження міокарда

Серцеві тропоніни, насамперед тропонін I (cTnI) та тропонін T (cTnT), є біомаркерами, що безпосередньо відображають ушкодження кардіоміоцитів. Їхня висока специфічність обумовлена структурними відмінностями від тропонінів скелетних м'язів, що дозволяє відокремлювати кардіальне джерело підвищення концентрації у крові від скелетно-м'язового пошкодження. Через це тропоніни стали основою біохімічної діагностики інфаркту міокарда та інших форм гострого ураження міокарда [2, 5].

У рамках Четвертого універсального визначення інфаркту міокарда діагноз ГІМ ґрунтується на виявленні підвищення рівня тропоніну в сироватці вище 99-го перцентилу здорової референтної популяції, що має бути поєднано із клінічними ознаками ішемії (симптоми, зміни на електрокардіограмі або дані візуалізації, які вказують на втрату життєздатного міокарда чи локальні порушення рухливості стінки). Таким чином, інтерпретація підвищення тропоніну завжди повинна відбуватися у клінічному контексті, оскільки ізольоване лабораторне підвищення не є автоматично діагнозом інфаркту без наявності додаткових ознак ішемії [11, 16].

Кінетика тропонінів має практичне значення при виборі стратегії тестування та інтерпретації результатів. Обидва маркери, cTnT і cTnI, можуть виявлятися в крові вже через приблизно чотири години від початку клінічних симптомів, досягають максимуму в проміжку від 24 до 48 годин і можуть залишатися підвищеними протягом декількох днів. Така тривала елевация робить тропоніни дуже корисними для виявлення первинного епізоду ішемії, але створює труднощі при діагностиці реінфаркту в короткі терміни після початкового епізоду, оскільки повторне підвищення може бути важко відрізнити від ще не нормалізованого попереднього рівня [18].

Впровадження високочутливих аналізів серцевих тропонінів (hs-cTn) стало важливим кроком у клінічній лабораторній діагностиці. Завдяки значно

нижчому межеві виявлення ці аналізи дозволяють реєструвати тропонін у концентраціях, які раніше були недоступні для сучасних (contemporary) тестів, що підвищило як чутливість раннього виявлення ушкодження міокарда, так і здатність оцінювати тонкі зміни концентрації в динаміці.

Аналітичні критерії для віднесення тесту до категорії високочутливих були сформульовані міжнародними експертами і включають вимогу, щоб коефіцієнт варіації (CV) при значенні, відповідному 99-му перцентилю, не перевищував 10%, а концентрації вище межі виявлення повинні були реєструватися принаймні у половини здорових осіб. Це забезпечує поєднання високої точності і реалістичності порогових значень у клінічній практиці [13,14].

Практичним наслідком високої чутливості є те, що hs-cTn часто визначається навіть у здорових людей у дуже низьких концентраціях, тобто у більш ніж 50% осіб без клінічних проявів захворювання. Такий феномен пояснюється нормальним клітинним обміном та мінімальними субклінічними ушкодженнями міокарда, які раніше залишалися непоміченими. У клінічній рутині це потребує уважного тлумачення результатів, особливо при наявності невеликих перевищень референтних значень [2].

Клінічно важливим є також питання представлення результатів: для запобігання плутанини з одиницями, що використовувалися в менш чутливих тестах, рекомендовано повідомляти результати hs-cTn цілими числами в нанограмах на літр. Додатково, у зв'язку з виявленими відмінностями між статями у базальних рівнях тропоніну, введено рекомендацію використовувати статево-специфічні 99-ті перцентилі, оскільки застосування єдиного порогу може призводити до недостатньої діагностики інфаркту у жінок [13].

Широке застосування hs-cTn дало змогу розробити прискорені діагностичні протоколи, які змінюють підхід до пацієнтів з підозрою на гострий інфаркт міокарда. Серійні вимірювання з інтервалами 0/1 години або 0/2 години дозволяють швидше класифікувати пацієнтів у групи «rule-out» (відхилення діагнозу) або «rule-in» (підтвердження), що має важливі наслідки для

ефективності роботи відділення невідкладної допомоги та оптимізації госпіталізаційних потоків.

Клінічно відмічається, що 0/1-годинні алгоритми забезпечують найкоротший час перебування пацієнтів у відділенні невідкладної допомоги, скорочуючи середній термін очікування до кількох годин. Проте швидкі алгоритми можуть бути більш чутливими до аналітичної варіабельності й вимагають високої якості лабораторного забезпечення та точного дотримання процедур відбору і транспортування зразків. Алгоритми з інтервалом 0/2 години вважаються більш стійкими щодо аналітичної мінливості й часто демонструють компроміс між швидкістю та надійністю, забезпечуючи достатньо короткий час діагностики при меншому ризику хибного «rule-in» [6].

Незважаючи на їхню ефективність у прискоренні маршруту пацієнта та зниженні витрат, швидкі «rule-in» підходи мають обмежену клінічну специфічність, оскільки підвищення рівня тропоніну не завжди свідчить про інфаркт міокарда. Існує широкий спектр причин гострого підвищення тропоніну, серед яких нестабільність гемодинаміки, гостра та хронічна серцева недостатність, міокардити, тромбоемболія легеневої артерії, тяжка ниркова дисфункція та інші неішемічні стани. Тому остаточне рішення щодо госпіталізації чи інвазивної діагностики має базуватися на комплексному клінічному аналізі, а не лише на одиничних лабораторних показниках [11].

Підвищений рівень тропоніну має також важливе прогностичне значення. У пацієнтів з гострим коронарним синдромом вищі концентрації тропоніну корелюють із підвищенням ризику коротко- та довгострокових несприятливих серцевих подій, тому ці показники широко використовуються для стратифікації ризику й планування інтенсивності лікувальних заходів. Крім того, у загальній популяції або серед хворих з іншими патологіями помірне підвищення hs-cTn асоціюється з підвищеним ризиком розвитку серцевої недостатності і підвищеною загальною смертністю, що підтверджує роль тропоніну як маркера субклінічної патології міокарда і предиктора несприятливого прогнозу [13].

Креатинкіназа-МВ є ізоферментом креатинкінази, який досить специфічний для серцевої тканини, хоч і менш специфічний, ніж тропоніни. Його рівні можуть підвищуватись при ушкодженні скелетних м'язів, при хронічній нирковій недостатності або після значних фізичних навантажень, що обмежує його застосування як первинного діагностичного інструмента в присутності доступних тестів на тропонін.

У сучасній клінічній практиці КК-МВ не рекомендується використовувати як тест першої лінії для діагностики інфаркту міокарда, якщо є можливість визначити серцеві тропоніни. Водночас, у ситуаціях, коли доступ до визначення сТп обмежений або відсутній, мас-аналіз КК-МВ залишається корисною альтернативою. Для підвищення специфічності інтерпретації КК-МВ інколи використовують співвідношення між ізоформами чи відносні індекси, проте навіть за таких підходів чутливість і специфічність залишаються нижчими, ніж у тропонінів.

Особливою клінічною цінністю КК-МВ є його відносно швидка нормалізація після епізоду ішемії: показники зазвичай повертаються до базового рівня протягом 48–72 годин, що робить КК-МВ корисним інструментом для виявлення реінфаркту в короткі терміни після первинного епізоду. У випадках, коли тропоніни залишаються підвищеними багато днів, повторне підвищення КК-МВ може служити доказом нового некротичного процесу [6, 14].

Окрім тропонінів і КК-МВ, в історії діагностики гострих коронарних синдромів використовувалися інші білкові маркери, які характеризуються швидкою динамікою вивільнення після ушкодження міокарда. До них належать міоглобін і серцевий білок, що зв'язує жирні кислоти (H-FABP).

Міоглобін — це невеликий гемовий білок, присутній у кардіальній і скелетній мускулатурі. Його низька молекулярна маса обумовлює раннє потрапляння у кров при пошкодженні тканини: його можна виявити вже приблизно через одну годину після старту ушкодження, пікові концентрації досягаються за 4–12 годин, після чого рівень швидко нормалізується. Така швидка динаміка робить міоглобін потенційно корисним для ранньої

діагностики, але відсутність кардіальної специфічності істотно обмежує його застосування, оскільки підвищення може бути спричинене ушкодженням скелетних м'язів або іншими несерцевими причинами. У практиці міоглобін значною мірою був витіснений тропонінами, однак іноді зберігає допоміжне значення у ранній фазі при поєднанні з іншими маркерами.

Серцевий білок, що зв'язує жирні кислоти (H-FABP), є ще одним раннім маркером ушкодження кардіоміоцитів, що бере участь у внутрішньоклітинному метаболізмі жирних кислот. Дослідження вказували на високу ранню чутливість H-FABP у виявленні інфаркту серед пацієнтів, що звернулися протягом перших чотирьох годин після появи симптомів, при цьому відсоток виявлення інфаркту серед таких пацієнтів для H-FABP був суттєво вищим, ніж для тропоніну чи КК-МВ у той же часовий проміжок. Однак висока чутливість супроводжувалась меншим рівнем специфічності, а отже H-FABP не є придатним як окремий діагностичний тест. Найчастіше H-FABP розглядають як додатковий інструмент у комбінації зі специфічнішими маркерами, особливо коли пацієнт звернувся дуже рано після початку симптомів і є необхідність у ранньому виключенні або підтвердженні ураження міокарда [15].

Інтерпретація результатів усіх згаданих маркерів повинна здійснюватися з урахуванням клінічної картини пацієнта, часу від початку симптомів до забору крові, наявності супутніх захворювань і локальних лабораторних особливостей. Серцеві тропоніни залишаються основою діагностики гострого інфаркту міокарда; їхні високочутливі варіанти дозволяють швидше і точніше виявляти ушкодження, однак потребують належного розуміння аналітичних меж та впливу статі на референтні значення. КК-МВ зберігає роль у ситуаціях, коли необхідно виявити реінфаркт у короткі терміни після початкового епізоду, або коли доступ до визначення тропоніну обмежений. Міоглобін і H-FABP мають обмежене, але інколи корисне застосування в ранній діагностиці як допоміжні маркери [2].

Важливо підкреслити, що жоден лабораторний тест не може замінити комплексну клінічну оцінку. Лабораторні показники слід інтерпретувати разом з

даними електрокардіографії, клінічними проявами, результатами візуалізації та динамікою стану пацієнта. Для підвищення точності діагностики потрібна стандартизація відбору зразків, суворе дотримання аналітичних протоколів і використання статево-специфічних порогів у випадку hs-cTn.

2.2. Біомаркери гемодинамічного стресу та серцевої недостатності (СН)

Натрійуретичні пептиди (НП) відносять до групи гуморальних біомаркерів, які відображають функціональний стан серцево-судинної системи та є чутливими індикаторами змін внутрішньосерцевої гемодинаміки. Їх основна роль полягає у відповіді на перевантаження серця об'ємом або тиском: за умов підвищення наповнення шлуночків та зростання внутрішньосерцевого тиску відбувається механічне розтягнення кардіоміоцитів, що стимулює секрецію цих пептидів у кров. Найбільш вивченими представниками є мозковий натрійуретичний пептид (BNP) та його неактивний N-кінцевий фрагмент — NT-proBNP [11,12].

Відомо, що вивільнення BNP та NT-proBNP відображає рівень гемодинамічного стресу, тобто навантаження, яке відчуває міокард у відповідь на патологічні зміни. Саме завдяки цьому натрійуретичні пептиди вважають «золотим стандартом» у лабораторній діагностиці серцевої недостатності (СН), а також у прогнозуванні її перебігу [11,12].

У клінічній практиці вимірювання BNP та NT-proBNP має високу діагностичну цінність, перш за все завдяки їхній негативній прогностичній здатності. Це означає, що нормальні значення практично виключають наявність СН і дозволяють уникнути надмірного використання дорогих та трудомістких методів, таких як ехокардіографія. Саме тому сучасні клінічні настанови — рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) та спільні настанови ACC/АНА/НFSA — визначають дослідження НП як перший крок у діагностичному алгоритмі при підозрі на СН [8].

Для практичного використання встановлено чіткі порогові значення. При гострій СН діагностично значущими є $BNP \geq 100$ пг/мл та $NT\text{-}proBNP \geq 300$ пг/мл, тоді як для хронічної форми патології застосовують нижчі межі: $BNP \geq 35$ пг/мл та $NT\text{-}proBNP \geq 125$ пг/мл. Якщо концентрації біомаркерів нижчі від цих порогів, наявність СН вважається малоімовірною. Водночас підвищені показники вимагають проведення подальшого комплексного обстеження, включаючи ехокардіографію [8].

Крім діагностики, натрійуретичні пептиди дозволяють стратифікувати стадії СН. Так, рекомендації ESC 2022 року передбачають, що у пацієнтів з амбулаторними підвищеними значеннями NT-proBNP (≥ 125 пг/мл) можна говорити про наявність перед-СН (стадія В за класифікацією АНА/ACC/HFSA). Це надзвичайно важливо, адже дає можливість ідентифікувати осіб із високим ризиком розвитку маніфестної СН ще на доклінічних етапах. Водночас визначення НП є корисним і для проведення диференційної діагностики. Наприклад, у пацієнтів із гострою задишкою аналіз на BNP або NT-proBNP дозволяє швидко відрізнити кардіальну задишку від легеневих причин симптоматики, що критично впливає на вибір тактики невідкладної допомоги [8].

Прогностичне значення НП підтверджене численними дослідженнями. Було доведено, що підвищені рівні цих біомаркерів корелюють із функціональним класом СН за класифікацією NYHA та відображають ступінь дисфункції лівого шлуночка. Зокрема, високий рівень NT-proBNP у пацієнтів із гострою декомпенсованою СН на момент госпіталізації є незалежним фактором ризику однорічної смертності. У клінічному дослідженні, проведеному в Нігерії, середній рівень BNP у пацієнтів, які померли протягом 6 місяців, був значно вищим, ніж у тих, хто вижив. При цьому BNP > 525 пг/мл продемонстрував високу чутливість (87%) і достатню специфічність (75%) у прогнозуванні летальних випадків [9].

Підвищені значення BNP та NT-proBNP мають прогностичне значення навіть у загальній популяції. Так, у довготривалому проспективному дослідженні ARIC було показано, що у людей зі стабільно високим рівнем NT-proBNP (≥ 125 пг/мл) ризик розвитку СН та госпіталізації протягом 6 років був у 2,4 раза вищим, а ризик смерті від усіх причин — у 1,68 раза вищим, ніж у осіб зі стабільно низькими рівнями. Крім того, підвищені рівні НП асоціюються з несприятливим прогнозом при інших серцево-судинних патологіях, зокрема при гострому коронарному синдромі, де вони виступають маркерами ризику смерті та розвитку гострої СН [19].

Важливим напрямом є динамічне моніторування рівнів NT-proBNP. Доведено, що зниження концентрації цього біомаркера асоціюється з кращим прогнозом та відображає ефективність терапії. У дослідженні ARIC пацієнти, у яких рівень NT-proBNP знизився із високого до низького (<125 пг/мл), мали ризик СН і смертності, подібний до осіб зі стабільно низькими показниками. Аналогічні дані отримані й у пацієнтів із встановленим діагнозом СН: значне зниження НП у процесі лікування супроводжується зменшенням кількості повторних госпіталізацій та смертності. Метааналіз дев'яти клінічних досліджень підтвердив, що терапевтична стратегія, спрямована на зниження NT-proBNP, у хворих віком до 75 років із СН зі зниженою фракцією викиду асоціюється зі зменшенням загальної смертності та кількості госпіталізацій. Подібні результати отримані і в Нігерії: зниження BNP на 38,9% протягом 30 днів терапії супроводжувалося покращенням ехокардіографічних параметрів та зменшенням функціонального класу СН за NYHA. Водночас масштабне міжнародне дослідження GUIDE-IT не підтвердило однозначних переваг такої тактики над стандартним підходом, що свідчить про триваючу дискусію щодо доцільності рутинного використання терапії, орієнтованої на контроль НП [8,24].

Не менш важливою є характеристика стабільності цих біомаркерів у біологічних зразках, адже саме вона визначає їхню практичність для клінічного застосування. Показано, що BNP у цільній крові зберігає стабільність при кімнатній температурі протягом 72 годин, що надзвичайно зручно для транспортування матеріалу з амбулаторних закладів у центральні лабораторії без потреби в особливих умовах. Цікаво, що BNP є менш стабільним у плазмі, тоді як NT-proBNP демонструє відносно вищу стабільність у плазмі протягом 48 годин при кімнатній температурі. Завдяки цьому визначення НП є технічно простим і може здійснюватися навіть на рівні первинної медичної допомоги, що значно полегшує діагностику та моніторинг пацієнтів із підозрою на СН [9].

2.3. Біомаркери запалення, атеросклерозу та оксидативного стресу

У діагностиці серцево-судинних захворювань (ССЗ) роль традиційних маркерів некрозу міокарда, таких як тропоніни, безперечно важлива для встановлення гострих подій. Проте сучасне розуміння патогенезу серцево-судинної патології підкреслює мультифакторну природу ризику, де провідні ролі відіграють системне запалення, ремоделювання та фіброз міокарда, активність окислювального стресу й порушення коагуляційної системи. Біомаркери, що відображають ці процеси, доповнюють інформацію про ішемічний ушкоджувальний процес: вони дозволяють більш тонко стратифікувати ризик, прогнозувати віддалені події, оцінити механізми захворювання і, зрештою, коригувати терапевтичні стратегії. Нижче наведено розгорнутий опис ключових біомаркерів, їх патофізіологічного значення, клінічного застосування та практичних обмежень [1].

Системне запалення є однією з центральних рушійних сил атерогенезу та прогресування серцевої недостатності. Біомаркери запалення віддзеркалюють як загальну реакцію організму, так і локальні процеси в судинній стінці й міокарді, важливі для прогнозування ризику і вибору лікування [8].

Високочутливий С-реактивний білок (hs-CRP) є класичним індикатором системного запалення та широко застосовується в клінічних дослідженнях як предиктор кардіоваскулярних подій. Підвищення концентрації hs-CRP корелює з підвищеним ризиком розвитку ішемічної хвороби серця серед осіб без попередньої серцево-судинної патології; це відображає тісний зв'язок між хронічним низькорівневим запаленням, метаболічними факторами ризику (ожиріння, інсулінорезистентність) і атерогенним процесом. Водночас hs-CRP не є строго специфічним для серця — він реагує на широкий спектр запальних станів — тож його інтерпретація має враховувати клінічний контекст. Вплив фармакотерапії на рівні CRP також має практичне значення: статини не лише ліпід-знижують, а й суттєво зменшують системне запалення, що корелює зі зниженням ризику кардіоваскулярних подій незалежно від ступеня редукції холестеролу [3].

Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) — стрес-індукований цитокін, який асоціюється з реакцією на запалення, клітинний стрес і старіння. У клінічних когортах GDF-15 демонстрував незалежну прогностичну значущість щодо структурних та функціональних порушень серця: його підвищення асоціюють із більш високою частотою серцево-судинних подій у літніх пацієнтів та в осіб із хронічною серцевою недостатністю. Крім того, GDF-15 може бути корисним маркером для стратифікації пацієнтів із нестабільною коронарною патологією, допомагаючи в прийнятті рішення про необхідність інвазивного втручання. Однак важливо підкреслити, що інтерпретація рівнів GDF-15 також повинна враховувати супутні стани, які підвищують його концентрацію, зокрема хронічні запальні процеси й злоякісні захворювання [7, 25].

Розчинний ST2 (sST2) репрезентує клас біомаркерів, що пов'язані з механічним стресом та ремоделюванням міокарда. sST2 виділяється кардіальними та позакардіальними клітинами у відповідь на розтягнення і служить рецепторним модулем для ліганду IL-33, який модулює запальні й фібротичні реакції. Підвищення sST2 корелює з прогресуванням серцевої недостатності, вищою смертністю та ризиком госпіталізацій; клінічно його використовують для моніторингу прогресування захворювання і прийняття рішень щодо інтенсивності лікування. В операційних сценаріях, наприклад при кардіохірургії, підвищені пре- та постопераційні рівні sST2 асоціюють із вищим ризиком несприятливих ранніх та віддалених результатів, включаючи гостре пошкодження нирок і потребу в повторних втручаннях. Слід також відзначити, що певні порогові значення для sST2 (як-от 35 нг/мл) використовувалися в дослідженнях для ідентифікації хворих з підвищеним ризиком фібротичного ремоделювання, проте застосування таких порогів у повсякденній практиці потребує врахування клінічного контексту й методології вимірювання [19, 21].

Galectin-3 є білком родини лектинів, що відіграє роль в активації макрофагів і фібробластів, сприяючи експансії екстрацелюлярного матриксу і фіброзу. У дорослих популяційних та клінічних дослідженнях підвищені рівні Gal-3 передбачають підвищений ризик розвитку серцевої недостатності й

прогресування вже наявної хвороби. Біологічна роль Gal-3 у патогенезі фіброзу робить його потенційною мішенню для терапевтичних втручань, хоча клінічне використання як маркера для спрямування антифібротичної терапії поки що залишається предметом досліджень.

Атеросклеротичний процес супроводжується місцевою запальною відповіддю та активацією клітин і ферментів в стінці судини; маркери цих процесів дають додаткову інформацію про активність бляшки, ризик нестабільності та потенціал тромбогенезу [7].

Мієлопероксидаза (МРО) — фермент нейтрофілів і моноцитів, що сприяє генерації реактивних форм кисню й хлорованих радикалів. Активність МРО сприяє оксидативному пошкодженню компонентів ліпопротеїнів і стінки судин, полегшуючи формування й нестабільність атеросклеротичних бляшок. Клінічно підвищені концентрації МРО асоціюють із підвищеним ризиком несприятливих подій при гострих коронарних синдромах та зі смертністю після інфаркту міокарда. Цей маркер також пов'язують із психонейроімунними змінами: у декількох роботах виявлено зміну рівнів МРО у пацієнтів із депресією після інфаркту, що свідчить про складну взаємодію імунного запалення, нейрогуморальної відповіді та відновлення після ушкодження.

D-димер — продукт деградації фібрину, який відображає активацію системи коагуляції та наступний фібринолітичний процес. Хоча D-димер традиційно застосовують у діагностиці венозної тромбоемболії та для стратифікації тромбогенних ризиків, у кардіологічній практиці підвищення його рівня корелює з підвищеним ризиком рецидиву тромбозу та зростанням ризику великих кровотеч при певних антитромботичних режимах. Окремі популяційні спостереження також показують зв'язок між підвищеним D-димером і загальною смертністю, що віддзеркалює його роль маркера активності гемостазу й прихованої патології.

Малі некодуючі молекули — мікроРНК (miRNA) — представляють перспективну групу біомаркерів, які відображають регуляторні зміни на рівні експресії генів. Окремі miRNA, наприклад miR-126, яка модулює функцію

ендотелію та цитокінову сигналізацію, асоціюється з розвитком атеросклерозу і підвищена у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Інша, miR-145-5p, залучена до диференціації гладком'язових клітин судин і асоційована з периферичними судинними захворюваннями, демонструє зміну експресії на ранніх етапах ішемії. Перевага miRNA як біомаркерів полягає в їхній стабільності в біологічних рідинах та специфічності для окремих клітинних процесів, проте трансляція в клінічну практику обмежена технічними питаннями стандартизації вимірювань та необхідністю великомасштабних валідаційних досліджень [25].

Гостра та хронічна нейрогормональна активація тісно пов'язана з прогнозом при багатьох серцево-судинних станах. Серед нейрогормональних маркерів важливе місце займає копептин як сурогат для аргінін-вазопресину.

Копептин (СТ-pro-AVP) є стабільним продуктом провазопресину, що викидається у кров одночасно з вазопресином у відповідь на гемодинамічні або осмотичні зміни і гострий стрес. Через свою стабільність у плазмі копептин є зручним для клінічного визначення маркером нейрогормональної відповіді. Його рівень зростає при важких станах, зокрема при геморагічному та септичному шоці, і корелює з тяжкістю стану. У кардіології копептин застосовують у поєднанні з високочутливими тропонінами для швидкого виключення гострого інфаркту міокарда завдяки високій негативній прогностичній цінності комбінації. Крім того, підвищені рівні копептину є незалежним предиктором несприятливих результатів при гострих ішемічних інсультах, серцевій недостатності та гострих коронарних синдромах, а також пов'язані зі збільшеним кардіоваскулярним ризиком у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу [21].

Біомаркери запалення, атеросклерозу, фіброзу та нейрогуморального стресу доповнюють традиційні клінічні і лабораторні дані, проте їх клінічне застосування має опиратися на декілька важливих принципів. По-перше, жоден біомаркер не є ідеальним і універсальним; комбінація маркерів різних патофізіологічних напрямків часто дає кращу прогностичну інформацію, ніж окремі показники. Подруге, стандартизація методів вимірювання і визначення клінічно релевантних порогів залишаються ключовими перешкодами для

широкого впровадження нових маркерів у повсякденну практику. По-третє, індивідуальний контекст пацієнта — коморбідності, прийом медикаментів, запальні стани, онкогематологічні захворювання — має обов'язково враховуватися при інтерпретації результатів. У перспективі очікується, що поєднання класичних біомаркерів з молекулярними підписами (наприклад, панелі miRNA, мультиплексні цитокінові профілі) та застосування машинного навчання для інтеграції даних сприятиме персоніфікованій стратифікації ризику та цілеспрямованій терапії.

2.4. Біомаркери фіброзу та ремоделювання міокарда

Процеси фіброзу та незворотного ремоделювання міокарда відіграють ключову роль у прогресуванні серцевої недостатності (СН). Вони тісно пов'язані з активацією запалення та проліферацією фібробластів, що веде до накопичення позаклітинного матриксу та зниження еластичності серця. Тому наявність біомаркерів, що відображають фіброзні зміни, може суттєво доповнювати традиційні маркери гемодинамічного стресу (натрійуретичні пептиди). До таких маркерів належать галектин-3 (Gal-3) і розчинний ST2 (sST2), які віддзеркалюють молекулярні механізми запалення і фіброзу в міокарді. Ці маркери мають прогностичне значення незалежно від натрійуретичних пептидів і, як показано, асоціюються з вищим ризиком несприятливих подій при СН [8].

Galectin-3 – це β -галактозид-зв'язувальний білок, який продукується активованими макрофагами і бере участь у запаленні, фіброзі, апоптозі та ангіогенезі. У міокарді Gal-3 сприяє активації фібробластів: він зв'язується з рецепторами фібробластів і стимулює їх проліферацію та виробництво колагену. Це призводить до накопичення позаклітинного матриксу і нарощення фіброзу у стінках шлуночків. Експериментально встановлено, що зовнішнє введення рекомбінантного Gal-3 у серце здорових тварин викликає виражену проліферацію фібробластів та відкладення колагену, а тривала інфузія Gal-3 призводить до дисфункції лівого шлуночка і надлишкового шлуночкового фіброзу. Навпаки, генетична деактивація або фармакологічне блокування Gal-3 значно зменшує фіброзні зміни і затримує розвиток дисфункції міокарда. Таким чином, Gal-3 виконує роль «піонера» фіброзу в серці, іноді розглядають його як маркер «раннього» незворотного ремоделювання [7].

Ризик виникнення СН. У загальній популяції підвищені циркулюючі рівні Gal-3 асоціюються з вищим ризиком розвитку СН. Мета-аналіз численних когорт підтверджує позитивний зв'язок між Gal-3 та імовірністю хронічної СН (незалежно від традиційних факторів ризику) [4].

Хронічна СН. У пацієнтів із встановленою СН високий Gal-3 – маркер несприятливого прогнозу. Згідно з мета-аналізом, на кожне стандартне

відхилення підвищення Gal-3 зростає ризик загальної смерті ($HR \approx 1,38$) та серцево-судинної смерті ($HR \approx 1,13$). Аналіз даних COACH (Нідерланди) та пов'язаних досліджень показав, що рівень Gal-3 $>17,8$ нг/мл при виписці зі стаціонару пов'язаний із приблизно в 2–3 рази більшим ризиком повторної госпіталізації через СН у найближчі місяці [9].

Однак результати не всюди однозначні. В окремих дослідженнях (наприклад, RELAX-AHF при гострій СН) Gal-3 не показував прогностичної цінності. Крім того, рівень Gal-3 суттєво впливає функція нирок: при зниженні швидкості клубочкової фільтрації рівні Gal-3 зростають. Після корекції на показники ниркової функції його незалежна прогностична цінність істотно зменшується. Через відсутність високої специфічності до серця та суперечливі результати роль Gal-3 у клінічній практиці обмежена. У багатьох останніх рекомендаціях Gal-3 фактично не використовується як основний маркер СН (рекомендації ACC/AHA/HFSA 2022 не рекомендують рутинне його вимірювання) [21].

Взаємозв'язок Gal-3 і натрійуретичних пептидів (НП) складний. У деяких роботах виявлено, що інформація від Gal-3 додається до НП. Наприклад, у дослідженні GALA при гострій СН саме Gal-3 виявився кращим предиктором 30-денної смертності, тоді як NT-proBNP – річної (OR 7,7 проти 4,3). Водночас інші дані показали, що після статистичної корекції на рівень НП здатність Gal-3 прогнозувати наслідки втрачає силу. Тобто на фоні домінуючого прогностичного внеску NP додаткова цінність Gal-3 може бути обмеженою.

Експерименти на тваринах дають безпосереднє підтвердження фіброгенних властивостей Gal-3. Так, у моделі антральної обструкції (ТАС) у мишей інфузія Gal-3 спричиняла гіпертрофію, дилатацію шлуночка та збільшення колагену I/III, тоді як вимкнення Gal-3 (Gal-3^{-/-}) зменшувало фіброз і затримувало розвиток СН. Це свідчить про те, що Gal-3 є не тільки маркером, а й важливим драйвером серцевого фіброзу [9,21].

Розчинний ST2 (sST2). ST2 – це білок родини рецепторів інтерлейкіну-1 (IL-1RL1), що існує у двох основних формах: трансмембранний (ST2L) і розчинний (sST2). Лігандом для ST2L є інтерлейкін-33 (IL-33) – цитокін з кардіопротекторною дією: IL-33, зв’язуючись з мембранним ST2L на кардіоміоцитах, пригнічує фіброз та гіпертрофію серця. Натомість sST2, що секретується міокардіальними клітинами та ендотелієм у відповідь на механічне навантаження, діє як «декой»-рецептор: він зв’язує вільний IL-33 і таким чином нейтралізує його корисний вплив. Це спричиняє знищення захисного шляху IL-33/ST2L, посилення запалення та фіброгенезу у серці. Коротко кажучи, підвищення рівня sST2 – це маркер втрати кардіопротекторної дії IL-33 та сприятливого ремоделювання [8,24].

Прогноз при СН: sST2 ставиться до потужних предикторів несприятливого прогнозу при СН. Він корелює з вищим ризиком госпіталізації та смерті і працює як при гострій, так і при хронічній формі СН. Було показано, що значення sST2 при госпіталізації за гострою СН передбачає однорічну смертність не гірше за NT-proBNP і часто краще. Наприклад, вже в первинних дослідженнях з PRIDE виявлено, що sST2 є незалежним прогностичним маркером летальності в амбулаторних і госпіталізованих хворих на СН (певна альтернатива NT-proBNP).

Моніторинг терапії: Крім одноразового вимірювання, динаміка sST2 має значення для оцінки ефективності терапії. Зниження концентрації sST2 на тлі оптимального лікування СН пов’язане з покращенням виживання незалежно від інших маркерів. Це пояснюється тим, що зменшення sST2 відображає відновлення IL-33/ST2L-сигналіngu і зниження фібротичного процесу. Клінічні рекомендації: У сучасних керівництвах з СН вимір sST2 отримав статус додаткового («корисного, але не обов’язкового») маркера. Зокрема, рекомендації ACC/AHA/HFSA 2022 року віднесли sST2 до класу IIb (рівень доказовості B) для допоміжної стратифікації ризику у хворих на гостру та хронічну СН. Це означає, що його використання можна розглядати в мультибіомаркерному підході для уточнення прогнозу.

На відміну від Gal-3, прогностична інформація від sST2 є незалежною від традиційних демографічних і клінічних факторів. Рівні sST2 практично не залежать від віку, індексу маси тіла чи функції нирок, і слабо корелюють із NP. Так, у дослідженні виявлено, що NT-proBNP і sST2 не мають значущої кореляції між собою. Це дає змогу комбінувати обидва маркери: показано, що додавання sST2 до моделі з BNP істотно покращує стратифікацію ризику. Наприклад, у дослідженні Фремінгемської популяції мультибіомаркерна модель із sST2 значно перевершила традиційні моделі з BNP в передбаченні виникнення СН і серцево-судинної смертності. Крім того, у пацієнтів після кардіохірургічних втручань підвищені післяопераційні рівні sST2 асоціюються з більшим ризиком серцево-судинних ускладнень чи смерті незалежно від NT-proBNP і тропоніну [4, 8, 24].

РОЗДІЛ 3. СПЕЦИФІЧНІ ТА НОВІТНІ ЛАБОРАТОРНІ МАРКЕРИ

3.1. D-димер: маркер тромбоутворення та ризику кровотеч

D-димер належить до специфічних продуктів деградації стабільного фібрину, який утворюється у процесі активації та подальшого розщеплення фібринової сітки. Його поява є результатом дії плазмінової (фібринолітичної) системи, яка активується після формування згустка крові. Важливо підкреслити, що наявність D-димеру в циркуляції завжди свідчить про те, що в організмі одночасно відбулися два ключові процеси: **коагуляція** (утворення фібрину з фібриногену) та **фібриноліз** (руйнування вже стабілізованого фібрину). Тобто D-димер є своєрідним молекулярним "свідком" активного гемостазу та маркером того, що відбувалося не лише згортання крові, але й подальше розщеплення згустка [6, 25].

Біологічно цей маркер є дуже чутливим до тромботичних процесів, але його специфічність обмежена, оскільки підвищення рівня D-димеру може виникати і за інших станів. До таких відносять запальні захворювання, інфекційні процеси, травми, хірургічні втручання, злоякісні новоутворення, вагітність і навіть природні зміни, пов'язані зі старінням організму. Саме тому при діагностичному використанні D-димеру завжди необхідно враховувати клінічний контекст. Його підвищення має високу чутливість, однак специфічність низька, тобто він добре «ловить» пацієнтів із патологічною активацією гемостазу, але не дозволяє чітко відрізнити тромбоз від інших станів [6, 25].

При активації коагуляційного каскаду фібриноген під дією тромбіну перетворюється на фібрин, який полімеризується і стабілізується за участі фактора XIIIа шляхом утворення ковалентних поперечних зв'язків. Цей стабільний згусток надалі піддається дії плазміну — головного ферменту фібринолізу. Плазмін розщеплює стабілізований фібрин на фрагменти, серед яких специфічним маркером є саме D-димер. Його виявлення у плазмі означає,

що не просто відбувалася гіперкоагуляція, а був завершений повний цикл — від утворення фібрину до його деградації [6, 25].

Для лабораторного визначення D-димеру застосовують переважно імунотурбідиметричні та імуноферментні методики. Вони можуть бути як кількісними (визначають точну концентрацію), так і якісними (наприклад, мембранні швидкі тести, які лише підтверджують або виключають підвищення). При цьому результати аналізів виражають у різних одиницях вимірювання — найчастіше в ng/mL, рідше в µg/mL чи µg/L. Додатково використовуються два варіанти калібрування:

- **FEU (fibrinogen equivalent units)** — еквіваленти фібриногену;
- **DDU (D-dimer units)** — одиниці D-димеру.

Ключова різниця полягає в тому, що значення в FEU приблизно удвічі більші за DDU. Наприклад, 500 ng/mL FEU відповідає приблизно 250 ng/mL DDU. Через відмінності у тест-системах пряме порівняння між лабораторіями ускладнене, тому кожна лабораторія має надавати власні референсні значення та порогові рівні згідно з інструкціями виробника [10, 12].

У клінічній практиці класичним порогом, нижче якого результат вважається негативним для виключення венозної тромбоемболії (ВТЕ), є 500 ng/mL FEU (або 0,5 µg/mL). Для пацієнтів старших за 50 років запропоновано вікову корекцію: порогове значення розраховується як вік (у роках) × 10 ng/mL FEU. Наприклад, для 70-річного пацієнта поріг становить 700 ng/mL FEU. Це підвищує специфічність методу у літніх пацієнтів, у яких базовий рівень D-димеру часто підвищений, але при цьому не знижує його чутливість.

Діагностичне використання D-димеру базується на поєднанні передтестової клінічної ймовірності (оцінюється за шкалами Wells або Geneva) та результату аналізу. Якщо ймовірність тромбоемболії низька чи помірна, а D-димер нижчий за поріг, діагноз ВТЕ можна з високою достовірністю виключити без застосування додаткових інструментальних методів (УЗД вен, КТ-ангіографія). У пацієнтів із високою клінічною ймовірністю ВТЕ цей тест втрачає значення як виключальний, і візуалізаційні методи мають

застосовуватись безпосередньо. Важливо, щоб забір крові виконувався до початку антикоагулянтної терапії, оскільки лікування змінює рівень маркера і може ускладнити подальшу інтерпретацію результатів [19].

Проте слід пам'ятати, що специфічність D-димеру низька. Його рівень підвищується при численних не-тромботичних станах: запалення, інфекції, пухлини, хірургічні втручання, травми, вагітність, похилий вік. У госпіталізованих пацієнтів рівень часто вищий за норму навіть без наявності тромбозу, що знижує цінність показника як діагностичного критерію для виключення ВТЕ у цій групі.

Нові дослідження демонструють, що початковий рівень D-димеру може мати прогностичне значення щодо ризику ускладнень антикоагулянтної терапії. Так, дуже високі рівні (наприклад, $\geq 8,3$ $\mu\text{g/mL}$) асоціювалися зі значно вищим ризиком великих кровотеч у перші місяці лікування, тоді як пацієнти з нижчими показниками ($\leq 2,3$ $\mu\text{g/mL}$) мали у 2,5–3 рази менший ризик [6, 10, 19]. Це пояснюють тим, що високий D-димер є маркером глибокого дисбалансу гемостазу: активна коагуляція супроводжується потужним фібринолізом, і призначення антикоагулянтів може порушити цю крихку рівновагу, спричинивши кровотечі. Крім того, високі рівні D-димеру часто спостерігаються при станах, які самі по собі підвищують ризик кровотеч: онкопатології, інфекції, тяжкі травми, захворювання печінки.

Однак, незважаючи на перспективність таких даних, вони наразі походять переважно з когортних досліджень. Для підтвердження прогностичної ролі D-димеру в індивідуалізації антикоагулянтної терапії потрібні великомасштабні проспективні дослідження та уніфікація методів вимірювання, включно з гармонізацією порогових значень залежно від тест-систем [25].

3.2. Комбіновані та нові діагностичні підходи при гострому коронарному синдромі (ГКС)

Гострий коронарний синдром (ГКС) залишається однією з провідних причин захворюваності та смертності у світі, тому швидка і точна діагностика гострого інфаркту міокарда (ГІМ) має фундаментальне клінічне значення: від неї залежать алгоритми лікування, час реперфузії, рішення про госпіталізацію та прогноз пацієнта. Хоча серцеві тропоніни (сТnI, сТnT) залишаються стандартними біомаркерами некрозу міокарда і відзначаються високою специфічністю, їхнє застосування історично обмежувалося наявністю так званого «тропонін-сліпого» періоду — інтервалу між початком ішемії та виявленням підвищення тропонінів у крові. Цей проміжок часу, коли рівні тропоніну можуть бути нижчі за поріг виявлення, створює клінічні труднощі при первинному прийомі пацієнтів з неясним початком симптомів або при ранньому зверненні, тому виникла потреба в додаткових інструментах, які дозволяють поліпшити ранню діагностику [3,20].

У сучасній практиці розвивається концепція комбінованого застосування кількох біомаркерів, що відображають різні патофізіологічні процеси — ішемію, некроз, запалення та системну стрес-відповідь. Поєднання маркерів з різною фізіологічною основою та кінетикою є логічним підходом для підвищення чутливості у ранню фазу: ранні маркери ішемії або стрес-відповіді, які підвищуються вже в перші хвилини або години після початку симптомів, у поєднанні зі специфічними маркерами некрозу дозволяють або швидше виключити, або підтвердити ГІМ, скорочуючи потребу у тривалому серійному тестуванні. У цьому контексті особливий інтерес становлять копептин і ішемічно-модифікований альбумін (ІМА), які мають відмінну кінетику появи в крові та можуть доповнювати тропонінові дослідження у ранній фазі захворювання [22, 26].

Копептин є стабільним С-кінцевим фрагментом препровазопресину, що вивільняється з гіпоталамуса одночасно з аргінін-вазопресином у відповідь на різні форми гострого стресу, включно з гемодинамічними змінами, осмотичними

коливаннями та значними патологічними станами, такими як інфаркт міокарда, сепсис або інсульт. Оскільки пряме вимірювання АВП у крові складне через нестабільність цієї молекули і її короткий період напіврозпаду, копептин використовується як надійний і стабільний сурогат активації вазопресинової осі. Ключова особливість копептину полягає в його швидкій динаміці: концентрація підвищується практично відразу після початку симптомів і досягає піку в перші години після епізоду, а потім відносно швидко знижується до нормальних значень, зазвичай протягом першої доби. З цієї причини копептин розглядається як маркер гострого ендогенного стресу, який може заповнювати «тропонін-сліпий» проміжок, дозволяючи виявити пацієнтів з ранньою ішемією до появи підвищених рівнів тропоніну [3, 10, 27].

Незважаючи на привабливу кінетику, важливо пам'ятати, що копептин відображає загальну системну відповідь на стрес, а не специфічно ішемію міокарда, тому його підвищення може спостерігатися і при інших гострих станах, таких як шок, сепсис або інсульт. Аналітично копептин оцінюють за допомогою стандартизованих методів, що забезпечують відтворювані результати, але для коректної інтерпретації необхідно враховувати час від початку симптомів та клінічний контекст. Клінічна цінність копептину проявляється передусім у поєднанні з аналізом на тропонін: стратегія «подвійного маркера», коли при надходженні визначають копептин разом з cTn, в ряді досліджень підвищувала чутливість та негативну прогностичну цінність для виключення ГІМ вже при першому взятті крові. У період, коли використовувалися менш чутливі тропонінові тести, таке поєднання давало помітне покращення ранньої діагностики та дозволяло скоротити час перебування пацієнтів у відділенні невідкладної допомоги. З появою високочутливих тропонінових тестів (hs-cTn) додаткова діагностична користь копептину загалом зменшилася, оскільки hs-cTn забезпечують високу чутливість у ранні години самі по собі; тим не менш копептин може зберігати певну практичну цінність у пацієнтів, які звертаються дуже рано після початку симптомів (наприклад, менше ніж через три години), або в закладах, де hs-cTn недоступні [22, 26, 27].

Ішемічно-модифікований альбумін є ще одним маркером, який привернув увагу як ранній індикатор ішемії. ІМА утворюється внаслідок тимчасової модифікації N-кінця молекули сироваткового альбуміну під впливом реактивних форм кисню, що генеруються під час ішемії та реперфузії; ця модифікація знижує здатність альбуміну зв'язувати деякі перехідні метали, зокрема кобальт, що і використовується в тесті на зв'язування кобальту з альбуміном. ІМА підвищується вже через кілька хвилин після початку ішемії, залишається підвищеним протягом кількох годин, зазвичай від шести до дванадцяти годин, і повертається до нормальних значень протягом приблизно доби. Завдяки цій швидкій кінетиці ІМА потенційно дозволяє виявляти ішемію раніше, ніж тропонін, проте його практичне застосування ускладнюється низькою специфічністю: ІМА є маркером оксидативного стресу та ішемії взагалі, а не специфічно некрозу міокарда, тому підвищення його рівня може виникати при інших ішемічних станах і захворюваннях, таких як інсульт, легенева емболія, термінальна ниркова недостатність, важкі захворювання печінки, сепсис або деякі онкологічні процеси. Через це ІМА не може розглядатися як самостійний тест для підтвердження ГКС, хоча в певних клінічних ситуаціях, наприклад при низькій попередній ймовірності захворювання, негативний результат ІМА може допомогти в ранньому триажі.

Поєднання маркерів з різною специфічністю та часом появи дозволяє створювати алгоритми, в яких ранні маркери ішемії або стрес-відповіді доповнюють високоспецифічні маркери некрозу. Такий комбінований підхід передбачає, що при надходженні пацієнта з болем у грудях одразу визначаються ранній маркер (наприклад, копептин або ІМА) поряд з тропоніном; якщо обидва маркери негативні і клінічна ймовірність низька, пацієнта можна розглянути для амбулаторного спостереження з подальшими рекомендаціями, тоді як при позитивному ранньому тесті проводиться серійне дослідження тропоніну через одну-три години або проводяться додаткові діагностичні та візуалізаційні дослідження. Впровадження таких стратегій може сприяти скороченню часу перебування у відділенні невідкладної допомоги, зменшенню навантаження на

госпітальні ресурси та пришвидшенню прийняття рішень щодо потреби в інвазивних втручаннях [16, 20].

Практичні аспекти впровадження нових маркерів включають оцінку преаналітичних факторів, стандартизацію методик та економічну обґрунтованість. Час відбору крові від початку симптомів є критичним параметром для інтерпретації результатів, як і умови зберігання та транспортування зразків, оскільки вони можуть впливати на стабільність деяких аналітів. Перш ніж вводити тест у клінічну рутину, необхідна локальна валідація методів для визначення референсних інтервалів, оцінки інтерметодної кореляції та відтворюваності. Вартість тестів, наявність обладнання та навчання персоналу залишаються ключовими бар'єрами для впровадження; тому доцільним є проведення економічних моделей з урахуванням потенційного скорочення госпіталізацій і покращення клінічних результатів.

Доцільно спланувати проспективне діагностичне дослідження, що оцінює ефективність комбінованого використання копептину та ІМА в поєднанні з тропоніном для раннього виключення ГІМ у пацієнтів, які звертаються з гострим болем у грудях. Таке дослідження має включати дорослих пацієнтів, які надійшли в відділення невідкладної допомоги протягом першої доби від початку симптомів, з остаточним клінічним діагнозом ГІМ, встановленим на основі клінічних даних, ЕКГ, динаміки тропоніну та візуалізаційних або інвазивних досліджень, що використовуватиметься як золотий стандарт. Збори зразків при надходженні та серійні забори через одну-три години дозволять визначити чутливість, специфічність, негативну та позитивну прогностичну цінність, площу під ROC-кривою, а також дослідити вплив часу від початку симптомів на діагностичну точність маркерів. Статистичний аналіз має передбачати розрахунок розміру вибірки на підставі очікуваної чутливості та ширини довірчого інтервалу для ключових показників, виконання підгрупових аналізів за часовими інтервалами від початку симптомів, а також моделювання економічної ефективності і впливу алгоритму на пропускну здатність відділення [26, 27].

Необхідно також врахувати етичні аспекти: отримання інформованої згоди, забезпечення конфіденційності та анонімізації даних, а також підготовка плану дій на випадок можливих хибно-негативних результатів, щоб мінімізувати ризик для пацієнтів. Серед обмежень існуючих даних слід відзначити різноманітність аналітичних методик у наявних дослідженнях, що ускладнює пряме порівняння результатів, та нестачу великих проспективних мультицентрових досліджень, які б підтверджували користь копептину та ІМА в епоху широкого впровадження hs-cTn. Перспективи подальших досліджень включають розробку мультибіомаркових панелей, інтеграцію лабораторних даних з клінічними ризиковими шкалами та штучним інтелектом для автоматичного триажу, а також оцінку ролі цих маркерів у специфічних групах пацієнтів, наприклад у хворих із нирковою недостатністю, у жінок або у пацієнтів похилого віку.

Комбінований підхід до діагностики ГКС, що поєднує ранні маркери ішемії та стрес-відповіді з високоспецифічними маркерами некрозу, має логічне та клінічне обґрунтування. Копептин може ефективно заповнювати «тропонін-сліпий» вікно завдяки своїй швидкій кінетиці, а ІМА відображає ранню ішемію, хоча її низька специфічність обмежує самостійне застосування. З появою високочутливих тропонінових тестів загальна додаткова користь від цих маркерів зменшилася, проте у певних практичних сценаріях, таких як дуже ранні пред'явники, відсутність доступу до hs-cTn або пре-госпітальна діагностика, вони можуть зберегти своє значення. Для завершення магістерської роботи рекомендується додати список літератури з актуальними джерелами та оглядами, таблиці з рекомендованими cut-off значеннями і очікуваними показниками чутливості та специфічності, а також діаграми та алгоритми прийняття рішень для включення в розділ методики. Додатково доцільно включити у додаток пропонований перелік змінних для форми спостереження (CRF), який має містити ідентифікатор пацієнта, демографічні дані, час початку симптомів, фактори ризику, клінічні показники при надходженні, дані ЕКГ, результати визначень копептину, ІМА і тропоніну за часом, остаточний

клінічний діагноз та результати інвазивних чи візуалізаційних досліджень, а також інформацію про стратегію ведення та результат госпіталізації [2, 3, 16].

3.3. Перспективні біомаркери: мікроРНК та інші "оміксні" технології

МікроРНК (miRNA) належать до класу малих некодуючих одониткових РНК довжиною приблизно 21–25 нуклеотидів, які виконують ключову функцію у посттранскрипційному регулюванні експресії генів. Вони формують додатковий рівень контролю за синтезом білка, спрямовуючи деградацію матричної РНК (мРНК) або гальмуючи її трансляцію. Біогенез мікроРНК включає декілька етапів: первинна транскрипція довгих прекурсорів у ядрі, їх подальша обробка за участю ендонуклеази Droscha, транспорт у цитоплазму та додатковий процесинг ферментом Dicer. У результаті формується зріла молекула miRNA, яка інтегрується у РНК-індукований комплекс заглушення (RISC). Саме цей комплекс здійснює специфічне зв'язування з цільовими мРНК і регулює їхню стабільність чи ефективність трансляції.

У циркуляції мікроРНК відзначаються високою стабільністю. Вони здатні протистояти дії нуклеаз завдяки кільком захисним механізмам: зв'язуванню з білками (наприклад, Argonaute), упаковці в позаклітинні везикули (екзосоми, мікропухирці), а також асоціації з ліпопротеїнами. Такі біологічні властивості роблять їх привабливими кандидатами для використання у ролі неінвазивних біомаркерів у клінічній діагностиці, зокрема серцево-судинних захворювань [1, 7].

Функціонально miRNA беруть участь у регуляції практично всіх ключових процесів у серці та судинах. Вони модулюють метаболізм кардіоміоцитів, регуляцію кальцієвого гомеостазу, апоптоз, гіпертрофію, розвиток фіброзу та ремоделювання серцевого м'яза. Значна увага приділяється тканинно-специфічним miRNA, відомим як «міоміри» — зокрема, miR-1, miR-133a і miR-499. Підвищення їх концентрації у плазмі крові відбувається у відповідь на ішемічне пошкодження і може відображати гостре ураження міокарда. Ендотеліальні miRNA, наприклад miR-126, підтримують ангіогенез і процеси регенерації ендотелію, тоді як запальні miRNA (miR-155) беруть участь у регуляції імунних реакцій у судинній стінці [1, 7].

Для визначення циркулюючих miRNA застосовуються різні технологічні платформи: кількісна ПЛР після зворотної транскрипції, мікрочіпові технології, високопродуктивне RNA-Seq, а також цифрова ПЛР. Кожен метод має свої переваги й обмеження. ПЛР характеризується високою чутливістю та відносною економічністю, але аналізується обмежена кількість мішеней. RNA-Seq дозволяє отримати комплексну картину транскриптома, але потребує складної біоінформатичної обробки та стандартизації. Одним із головних бар'єрів у клінічному впровадженні є відсутність уніфікації у переданалітичному етапі: обробці біоматеріалу, нормалізації даних, виборі референтних молекул для контролю [4, 10].

Клінічні дослідження показують, що певні miRNA мають перспективний діагностичний і прогностичний потенціал. Так, підвищення miR-1, miR-133a та miR-499 асоціюється з гострим інфарктом міокарда і корелює з розмірами некротизованої ділянки. Інші молекули, такі як miR-21 та miR-92a, беруть участь у регуляції фіброгенезу й ангіогенезу та можуть відображати активність атеросклеротичних бляшок. Використання панелей з кількох мікроРНК, а не окремих маркерів, значно підвищує точність діагностики та прогнозування, зокрема дозволяє диференціювати стабільну й нестабільну ішемію та прогнозувати віддалені події після інфаркту.

Окремий напрямок досліджень стосується терапевтичного застосування мікроРНК. Розробляються технології їхньої модуляції — наприклад, використання антагоністів (antagomirs), які блокують функцію надлишково активних miRNA, або синтетичних міметиків, що підвищують активність знижених молекул. Це відкриває перспективу таргетованої терапії серцево-судинних хвороб, спрямованої на гальмування фіброзу, зменшення апоптозу чи стимуляцію неоангіогенезу. Водночас слід враховувати, що більшість miRNA мають множинні мішені, тому їхня модифікація може викликати небажані побічні ефекти [4, 17].

Ліпопротеїн(а) (Lp(a)) є особливою фракцією ліпопротеїнів, структурно подібною до LDL, але яка додатково містить аполіпопротеїн(а) (apo(a)),

з'єднаний з апоВ-100. Концентрація Lp(a) визначається переважно генетичними варіаціями гена LPA та є відносно стабільною протягом життя людини. Біологічно apo(a) має структурну подібність до плазміногену, що дозволяє Lp(a) інгібувати фібриноліз і посилювати протромботичні процеси. Крім того, ця молекула переносить окиснені фосфоліпіди, які спричиняють судинне запалення та прискорюють кальцифікацію аортального клапана. Епідеміологічні дані переконливо демонструють зв'язок між підвищеними рівнями Lp(a) і зростанням ризику інфаркту міокарда та прогресування кальцинуючого аортального стенозу. У клінічній практиці його визначення особливо важливе у випадках передчасних атеросклеротичних подій або при сімейному анамнезі серцево-судинних захворювань [1, 4, 17].

Терапевтичні можливості для зниження Lp(a) тривалий час були обмеженими. Однак останні роки позначені проривами в області нуклеїново-орієнтованих технологій. Антисенсові олігонуклеотиди, що націлені на мРНК apo(a), у клінічних дослідженнях продемонстрували здатність значно знижувати концентрацію Lp(a) у плазмі. Подібні результати отримані й за допомогою малих інтерферуючих РНК, що блокують синтез apo(a). Крім цього, застосовуються аферез Lp(a) та інгібітори PCSK9, хоча їхня ефективність у цьому напрямку часткова та індивідуальна. Наразі ключовим завданням залишається оцінка впливу цих підходів на реальні клінічні події, зокрема серцево-судинну смертність.

Сучасна кардіологія активно рухається в бік мультиоміксної інтеграції. Такий підхід передбачає одночасне вивчення геномних, транскриптомних, протеомних, метаболомних та епігенетичних даних для формування цілісного уявлення про патогенез захворювань. Використання алгоритмів машинного навчання дозволяє виявляти приховані патерни у цих масивах даних, будувати персоналізовані моделі ризику та прогнозувати відповідь на терапію.

Проте широке впровадження мультиоміксних підходів стикається з низкою викликів: технічна стандартизація методів, репродуктивність результатів у різних лабораторіях, складність біоінформатичної обробки, а також етичні

питання, пов'язані з використанням геномних даних. Тим не менш, переваги очевидні: інтеграція омікських профілів дозволяє ідентифікувати підгрупи пацієнтів із різними молекулярними механізмами патології, що може стати основою для персоналізованої терапії та розробки нових клінічних стратегій [7, 10].

РОЗДІЛ 4. АНАЛІТИЧНІ ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ВИКОРИСТАННЯ БІОМАРКЕРІВ

4.1. Преаналітичний етап та його вплив на результати

Преаналітичний етап лабораторного дослідження охоплює весь комплекс дій від підготовки пацієнта до забору проби до моменту її фактичного аналізу. Саме на цьому рівні виникає найбільша частка помилок, які можуть суттєво змінити кінцевий результат і призвести до хибних діагностичних висновків. У літературі та практичних рекомендаціях підкреслюється, що недотримання стандартів забору, транспортування, обробки та зберігання зразків може спричинити систематичні зміни концентрацій серцевих біомаркерів, що, у свою чергу, впливає на коректність клінічних рішень. Преаналітичні фактори охоплюють як технічні аспекти (тип пробірки, антикоагулянт, час до центрифугації, температура зберігання, кількість циклів заморожування/розморожування), так і біологічні змінні індивіда (вік, стать, циркадні ритми, фізична активність, коморбідні стани), тому їх контроль і документування має бути невід'ємною частиною протоколів як рутинної діагностики, так і дослідницьких робіт.

Початковий етап — стандартизація процедур забору та транспортування — визначає базис для достовірності результатів. Стандартизований набір правил щодо позиції пацієнта під час забору (сидячи або лежачи), часу відпочинку перед венепункцією, порядку наповнення пробірок та уникнення надмірних маніпуляцій з венозним доступом зменшує варіабельність, пов'язану з методикою забору. Час від забору до центрифугування має бути мінімізований: для більшості плазмових і сироваткових маркерів рекомендовано центрифугувати зразки протягом однієї–двох годин після взяття, якщо не застосовуються спеціальні стабілізатори. Температурний режим транспортування також важливий: зразки, які призначені для визначення чутливих до деградації білків або пептидів (наприклад BNP, тропоніни за певних умов), мають бути доставлені в лабораторію у прохолодних умовах (4 °C) або негайно оброблені і заморожені для довготривалого зберігання [2, 8].

Контроль якості преаналітичного етапу має стати частиною системи забезпечення якості лабораторії. Регулярний моніторинг індикаторів, таких як частка відхилених зразків, причини відхилення (гемоліз, недостатній об'єм, затримка в доставці), а також документування умов забору і транспортування дозволяє виявляти системні проблеми і впроваджувати корективи. Важливою складовою є і налагоджений механізм комунікації між клінічними підрозділами і лабораторією: чіткі інструкції для медичних працівників щодо порядку забору, маркування пробірок, необхідності фіксації часу та умов транспорту гарантують, що аналітичний етап отримає якісний матеріал для дослідження.

Тип пробірки і вибір антикоагулянта мають прямий вплив на точність визначення окремих серцевих маркерів. Для тропонінів аналізи можуть проводитися як у сироватці, так і в гепаринізованій плазмі; при цьому в літературі описане явище, за яким концентрації серцевого тропоніну I у плазмі іноді виявляються нижчими, ніж у сироватці, що може бути пов'язано з впливом матриці пробірки та механізмами дисоціації білкових комплексів у різних середовищах. Антикоагулянти, зокрема EDTA та гепарин, можуть модулювати активність ферментів або взаємодіяти з вимірювальними реагентами, тому вибір пробірки слід узгоджувати з методикою конкретного тесту. Аналогічно, для аналізів креатинкінази слід уникати антикоагулянтів, які інгібують її активність, а для тестів на міоглобін варто враховувати, що результати в пробірках з EDTA можуть бути систематично нижчими порівняно зі сироватковими показниками [3, 13, 22].

Особливу увагу в преаналітичному етапі слід приділяти впливу гемолізу та ліпемії, оскільки ці інтерференції можуть радикально змінити результати. Гемоліз, навіть у помірному ступені, призводить до вивільнення з еритроцитів багатьох ферментів і білків, що спотворює концентрації в сироватці: активність лактатдегідрогенази при наявності гемолізу може бути суттєво завищеною, а показники аспартатамінотрансферази — непридатними для інтерпретації. Ліпемія, у свою чергу, створює оптичні іонні інтерференції в багатьох амперометричних або фотометричних методах і може фальсифікувати рівні

таких маркерів, як міоглобін. Система обробки зразків має включати процедури виявлення і документування гемолізу та ліпемії (наприклад, використання гемоліз- та ліпемічних індексів), правила відхилення або повторного забору та методи корекції, такі як ультрацентрифугування або використання спеціальних розчинників при необхідності.

Біологічна варіабельність пацієнта є ще одним визначальним чинником, що впливає на інтерпретацію результатів. Вікові та статеві особливості змінюють референтні інтервали для деяких маркерів; наприклад, для високочутливих тропонінів рекомендується використовувати статево-специфічні граничні значення 99-го перцентилу, оскільки верхні межі для чоловіків і жінок можуть суттєво відрізнятися. Циркадні ритми впливають на вивільнення певних пептидів і білків, і у низки досліджень описано добові коливання в концентрації тропоніну Т у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю. Фізичне навантаження, навіть коли воно є фізіологічним і тимчасовим, здатне привести до тимчасового підвищення рівнів серцевих тропонінів без ознак некрозу міокарда, що слід враховувати при відборі пацієнтів для скринінгу або інтерпретації результатів після інтенсивних тренувань. Також механічне розтягнення міокарда або стани, що спричиняють підвищене переднавантаження, можуть індукувати апоптоз і випереджувальне вивільнення маркерів, що ускладнює диференціацію фізіологічних і патологічних змін [2, 22].

Для молекулярних маркерів, таких як циркулюючі мікроРНК, преаналітичні вимоги є ще більш строгими. Введення гепарину пацієнтові напередодні забору або використання гепаринізованих пробірок може серйозно ускладнити точне кількісне визначення miRNA, оскільки гепарин інгібує реакції, що використовуються в методах ампліфікації, а також може змінювати екстракцію нуклеїнових кислот. Крім того, гемоліз є особливо важливим конфаундером у дослідженнях miRNA: еритроцити і тромбоцити містять власні miRNA профілі, які при руйнуванні клітин можуть маскувати або фальсифікувати циркулюючі серцево-специфічні сигнали. Тому для досліджень miRNA необхідні суворі умови збору, використання RNase-free матеріалів,

стандартизація процесів екстракції, введення зовнішніх контрольних «спайків» для нормалізації ефектів виділення і ретельна документація умов зберігання та кількості циклів заморожування/розморожування [13, 22].

4.2. Аналітичні характеристики сучасних імуноаналізів (hs-cTn)

У сучасній кардіологічній практиці визначення серцевих тропонінів (cTn) вважається «золотим стандартом» для діагностики пошкодження міокарда, насамперед гострого інфаркту міокарда (ГІМ). Протягом останніх десятиліть особливе місце посіли високочутливі імуноаналізи (hs-cTn), які здатні реєструвати надзвичайно низькі концентрації тропоніну в плазмі крові. Їхня поява дала змогу не лише виявляти інфаркт на дуже ранніх стадіях, а й оцінювати мінімальні коливання рівня тропоніну, що відображають як гостре, так і хронічне ураження серцевого м'яза. Однак клінічна цінність цих досліджень напряду залежить від глибокого розуміння аналітичних характеристик методу, які визначають надійність, відтворюваність та правильність інтерпретації отриманих результатів.

Серед ключових параметрів, що визначають якість імуноаналізів, виділяють: межу бланку (LoB), межу виявлення (LoD), межу кількісного визначення (LoQ), 99-й перцентиль верхньої референтної межі (URL) та коефіцієнт варіації (%CV). Саме ці показники дозволяють відрізнити реальні зміни концентрації тропоніну від аналітичного «шуму», що є критично важливим у діагностичних алгоритмах.

Межа бланку (LoB) визначає максимальне значення, яке може бути зафіксоване у зразку, що фактично не містить тропоніну. Це своєрідний показник технічного шуму системи, зумовлений випадковими коливаннями сигналу. У клінічній практиці LoB не використовується напряду, адже на цьому рівні точність вимірювань надто низька для прийняття рішень [2, 4, 5].

Межа виявлення (LoD) має значно більше практичне значення. Вона відображає найнижчу концентрацію тропоніну, яку можна достовірно відрізнити від LoB. Перевищення LoD означає, що аналіт справді присутній у крові. Цей параметр став основою для створення швидких діагностичних алгоритмів: рівні hs-cTn нижче LoD дозволяють безпечно виключити гострий інфаркт міокарда вже при першому вимірюванні, що забезпечує високу негативну прогностичну цінність і дає змогу скоротити непотрібні госпіталізації [2, 4, 5].

Межа кількісного визначення (LoQ) визначає найнижчу концентрацію тропоніну, яку можна вимірювати з прийнятною точністю та відтворюваністю. У сучасних високочутливих тестах саме LoQ часто виступає нижньою межею для клінічної інтерпретації. Вимірювання значень нижче цього рівня не рекомендується, оскільки вони супроводжуються високою варіабельністю й можуть призводити до хибних висновків [3, 5].

99-й центиль верхньої референтної межі (URL) є ключовим діагностичним параметром. Це порогове значення, перевищення якого вказує на ураження міокарда. Відповідно до Четвертого універсального визначення інфаркту міокарда, одного лише підвищення cTn вище 99-го центиля недостатньо для встановлення діагнозу — необхідне підтвердження динаміки (зростання або падіння рівня), у поєднанні з типовими клінічними симптомами ішемії. Значення цього показника зростає ще більше при врахуванні статевих відмінностей: у чоловіків концентрації тропоніну зазвичай вищі через більшу масу міокарда. Використання єдиних референтних значень може призводити до недооцінки патології у жінок, особливо при ранній діагностиці інфаркту.

Коефіцієнт варіації (%CV) є показником аналітичної точності, що відображає ступінь стабільності результатів. Якщо на рівні 99-го центиля CV не перевищує 10%, аналіз вважається клінічно надійним. Значення 10–20% допускаються з певними обмеженнями, тоді як понад 20% робить метод непридатним для практики. Високочутливі аналізи (hs-cTn) відповідають найсуворішим критеріям точності, що дозволяє виявляти навіть мінімальні, але клінічно значущі зміни рівня біомаркера [10, 14, 15].

Важливо підкреслити, що для того, аби імуноаналіз вважався високочутливим, він має відповідати двом критеріям, затвердженим IFCC. По-перше, коефіцієнт варіації на рівні 99-го центиля не повинен перевищувати 10%. По-друге, концентрації тропоніну повинні бути визначені вище межі виявлення щонайменше у 50% здорових чоловіків і жінок. Це підтверджує здатність тесту реєструвати фізіологічні концентрації та оцінювати як біологічну варіабельність, так і ранні патологічні зміни.

Окремою проблемою є відсутність стандартизації між тест-системами різних виробників. Це пов'язано з кількома чинниками: застосуванням різних наборів антитіл, спрямованих на різні епітопи молекули тропоніну; неоднаковою здатністю розпізнавати різні його форми (вільні, комплексовані, фрагментовані); а також використанням відмінних калібраторів. Як наслідок, один і той самий зразок може давати суттєво різні результати залежно від застосованого аналізатора [4, 14].

У клінічному контексті це створює значні труднощі. Оскільки кожен метод має власний 99-й центиль, то й алгоритми швидкої діагностики (наприклад, ESC 0/1-год або 0/2-год) повинні адаптуватися під конкретний аналізатор. Це ускладнює роботу лікарів у різних медичних закладах та обмежує можливості порівняння результатів між пацієнтами.

4.3. Впровадження швидких діагностичних протоколів (ADPs)

Прискорені діагностичні протоколи (Accelerated Diagnostic Protocols, ADPs) є фундаментальною складовою сучасної невідкладної кардіологічної допомоги й спрямовані на швидку, безпечну та економічно ефективну стратифікацію пацієнтів із підозрою на гострий коронарний синдром. Концептуально ADP поєднують клінічну оцінку, інструментальну інформацію та послідовні вимірювання високочутливих серцевих маркерів, насамперед високочутливого серцевого тропоніну (hs-cTn). Мета протоколу — у максимально короткий проміжок часу надійно відокремити пацієнтів з низькою ймовірністю інфаркту міокарда від тих, хто потребує негайної госпіталізації або інвазивного обстеження; при цьому забезпечується збереження або покращення клінічної безпеки та нівелювання ризику пропуску значущих кардіальних подій [2].

Складові ADP включають попередню клінічну оцінку і встановлення передтестової ймовірності, яка формалізується за допомогою валідованих клінічних шкал, та серійні лабораторні вимірювання hs-cTn з визначеними часовими інтервалами. Клінічні інструменти, такі як шкала HEART, EDACS, TIMI чи GRACE, служать для стандартизації клінічного ризик-скорингу: кожна з цих шкал має свої сильні сторони і специфіку застосування, і вибір певної шкали нерідко залежить від локального протоколу, доступності даних та досвіду персоналу. Паралельно, оптимальні часові схеми для вимірювання hs-cTn (наприклад, алгоритми 0/1-години, 0/2-години або 0/3-години) визначаються на підставі аналітичної достовірності конкретного імуноаналізу, динаміки біомаркеру та прийнятного рівня діагностичної чутливості й специфічності. Впровадження 0/1-годинних протоколів зумовлене прагненням мінімізувати тривалість перебування пацієнта в відділенні невідкладної допомоги (ВНД) без компромісу щодо безпеки, оскільки рання динаміка hs-cTn надає високу негативну прогностичну цінність для виключення великого некрозу міокарда [10].

Клінічна ефективність ADP оцінюється декількома параметрами: безпечністю (частота великих несприятливих кардіоваскулярних подій у відпущених пацієнтів), оперативними показниками (час перебування в ВНД, час до остаточного діагнозу), економічним впливом (зниження вартості діагностики та госпіталізації) та задоволеністю пацієнтів і персоналу. Практичні впровадження демонструють, що коректно налаштовані протоколи дозволяють суттєво скоротити LOS (length of stay), при цьому зберігаючи низький ризик 30-денних ускладнень. Зниження часу перебування позитивно впливає на пропускну здатність відділень, оптимізує використання ліжкового фонду й знижує фінансові витрати медичного закладу. Водночас аналіз реальних даних підкреслює необхідність мультидисциплінарного підходу: без координації між клінічною командою, лабораторією та адміністрацією систематичне застосування ADP неможливе [11,14].

Реальне впровадження ADP стикається з кількома технічними, організаційними та людськими бар'єрами. По-перше, короткі часові інтервали вимірювань вимагають надійної лабораторної інфраструктури, що забезпечує швидку обробку проб, вчасну верифікацію результатів і оперативну передачу даних клінічній команді. У умовах лікарень із обмеженими ресурсами або у віддалених закладах така інфраструктура може бути відсутня, що ускладнює або робить неможливим застосування 0/1-годинних алгоритмів. По-друге, варіабельність аналітичних платформ і використання різних тропонінових тестів (тропонін I versus тропонін T) створює проблему несумісності порогів і динамічних патернів між установами; це вимагає місцевої валідації алгоритмів і, в багатьох випадках, адаптації порогових значень під конкретний аналізатор. По-третє, інтеграція ADP в клінічну практику потребує добре налагоджених алгоритмів комунікації та чіткої організації чергової служби: медичний персонал повинен чітко розуміти критерії для «rule-in» та «rule-out», умови для повторних забірів крові, супровідні інструментальні обстеження і алгоритми подальшого ведення пацієнта.

Навчання й підвищення кваліфікації персоналу є критичною складовою успішного впровадження. Навіть при наявності сучасних технологій, неправильна інтерпретація результатів або невірне застосування клінічних шкал може призвести до збільшення хибнонегативних або хибнопозитивних результатів. Тому програми впровадження повинні включати стандартизовані освітні модулі, симуляційні тренінги, алгоритми подвійної перевірки складних випадків і постійний моніторинг показників якості. Адекватні клінічні накази повинні пояснювати нюанси, наприклад як враховувати пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, з підвищеною базальною концентрацією тропоніну, або тих, хто приймав медикаменти, що можуть впливати на аналіз [27].

Питання взаємозаміни методів і використання різних платформ викликають особливі труднощі. Оскільки різні виробники тропонінових тестів використовують відмінні антитіла, калібрування й аналітичні характеристики, пряме зіставлення концентрацій між тестами може бути некоректним. У результаті лікарні, які застосовують ADP, повинні або стандартизувати використання конкретного тесту в рамках регіону, або виконувати локальні дослідження для встановлення власних порогів і динаміки. Ця необхідність підкреслює роль лабораторних фахівців у команді впровадження — саме лабораторія забезпечує технічну валідацію методу, оцінює аналітичну варіабельність і бере участь у визначенні політик інтерпретації результатів.

Point-of-care (POC) тестування виглядає привабливою альтернативою в умовах обмеженого доступу до центральної лабораторії, проте на сьогодні масивних проспективних або рандомізованих доказів, які б довели еквівалентність високочутливих POC-тестів і лабораторних методів у контексті ADP, недостатньо. Питання полягає в аналітичній чутливості та стабільності POC-рішень, а також у впевненості клініцистів у їхніх результатах. Окрім технічних аспектів, комбінування POC і лабораторних результатів у рамках одного протоколу створює ризик непослідовності і вимагає ретельної політики щодо сертифікації та контролю якості POC-приладів [10, 11].

Упровадження ADP вимагає також адміністративної та фінансової підтримки: економічна оцінка ініціатив повинна враховувати не лише безпосередні витрати на тести та обладнання, але й потенційні вигоди від скорочення госпіталізацій, швидшого прийняття рішень та зниження ускладнень, пов'язаних із затримкою діагностики. Після стартового етапу важливим є постійний аудит клінічних результатів, аналіз випадків пропуску діагнозу або надлишкових госпіталізацій та коригування алгоритмів на основі отриманих даних. Важливою складовою є також залучення пацієнтів: інформування щодо процесу діагностики, пояснення причин для серійних заборів крові та критеріїв виписки допомагають зменшити невизначеність і підвищити готовність до співпраці.

ВИСНОВКИ

Проведене дослідження дозволило систематизувати та узагальнити наукові дані щодо клініко-діагностичного значення лабораторних біомаркерів при серцево-судинних захворюваннях, висвітливши ключові тенденції та невирішені проблеми сучасної кардіології. В останні десятиліття відбувся справжній парадигмальний зсув у лабораторній діагностиці гострого коронарного синдрому. Якщо раніше для діагностики використовувалися неспецифічні ферменти, такі як аспартатамінотрансфераза та лактатдегідрогеназа, згодом їм на зміну прийшла кардіоспецифічна креатинкіназа-MB. Сучасний етап розвитку біомаркерної діагностики асоціюється із впровадженням високочутливих серцевих тропонінів, які нині визнані «золотим стандартом». Використання hs-cTn не лише підвищило точність виявлення гострого інфаркту міокарда, але й змінило саму концепцію ураження міокарда, дозволивши виявляти його навіть на субклінічному рівні. Завдяки цьому стали можливими швидкі діагностичні протоколи, зокрема 0/1-год та 0/2-год алгоритми, які дозволяють безпечно виключати або підтверджувати інфаркт, істотно скорочуючи перебування пацієнтів у відділеннях невідкладної допомоги.

Поглиблене вивчення механізмів вивільнення тропонінів показало, що цей процес є значно складнішим, ніж вважалося раніше. Висока аналітична чутливість сучасних методів дала змогу з'ясувати, що підвищення рівнів cTn зумовлене не лише некрозом, а й апоптозом, регенерацією кардіоміоцитів, підвищенням проникності клітинних мембран, утворенням везикул та внутрішньоклітинною деградацією білків. Саме цим пояснюється наявність низьких концентрацій тропонінів у здорових осіб і підвищення їх рівнів при численних неішемічних станах, таких як серцева недостатність, сепсис чи хронічна хвороба нирок. У зв'язку з цим ключове значення набуває не лише абсолютне значення показника, а й оцінка його динаміки для диференціації гострого ішемічного ураження.

Високу клінічну цінність продемонстрував і багатомаркерний підхід, що дозволяє відобразити різні патофізіологічні процеси. У цьому контексті натрійуретичні пептиди, зокрема BNP та NT-proBNP, залишаються незамінними для діагностики та прогнозування серцевої недостатності, а серійні вимірювання NT-proBNP забезпечують динамічну оцінку ефективності терапії. Високочутливий С-реактивний білок довів свою роль як незалежного предиктора серцево-судинних подій, особливо у контексті первинної профілактики. Водночас D-димер зберігає значення у виключенні венозної тромбоемболії та прогнозуванні ризику ускладнень антикоагулянтної терапії.

Останні роки продемонстрували значний потенціал новітніх біомаркерів, які доповнюють традиційні показники. Серед них фактор диференціації росту-15 та розчинний ST2 зарекомендували себе як потужні незалежні предиктори смертності при гострому коронарному синдромі та серцевій недостатності. У той же час клінічне значення галектину-3 залишається дискусійним через його залежність від функції нирок та перехрещення з іншими маркерами. Копептин та ішемічно-модифікований альбумін були запропоновані як маркери раннього ураження, однак їхня діагностична цінність виявилася обмеженою. Особливої уваги заслуговують генетичні та молекулярні маркери, зокрема ліпопротеїн(а) та циркулюючі мікроРНК, які мають значний потенціал у персоналізованій діагностиці та прогнозуванні серцево-судинних захворювань, але ще потребують подальшої валідації.

Водночас залишаються невирішені проблеми, які ускладнюють широке впровадження біомаркерів у рутинну практику. Найбільш актуальними серед них є відсутність стандартизації між імуноаналізами різних виробників, що призводить до значних розбіжностей у референтних значеннях та діагностичних порогах, а також дискусії щодо необхідності використання статево-специфічних 99-х перцентилів для серцевих тропонінів. Крім того, істотну роль відіграє преаналітична варіабельність, яка зумовлена технічними особливостями забору, зберігання та транспортування зразків.

Перспективи подальших досліджень полягають у проведенні масштабних проспективних робіт для валідації новітніх біомаркерів, розробці уніфікованих стандартів їх визначення та інтерпретації, а також у впровадженні мультиоміксних підходів і принципів мережевої медицини. Саме вони відкривають шлях до створення персоналізованих моделей ризику та пошуку нових терапевтичних мішеней, що у перспективі може змінити підходи до діагностики та лікування серцево-судинних захворювань.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Alcibahy Y, Darwish R, Abu-Sharia G, Maes Q, Elgamassy O. Circulating microRNAs as biomarkers for ischemic heart disease: a systematic review and gene set enrichment analysis. *Frontiers in Medicine*. 2025;12:1545023.
2. Anand A, Lee KK, Chapman AR, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin on Presentation to Rule Out Myocardial Infarction: A Stepped-Wedge Cluster Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2021;143(23):2214-2224.
3. Apple FS, Collinson PO, Fantz CR. Implementation of High-Sensitivity and Point-of-Care Cardiac Troponin Assays into Practice: Some Different Thoughts. *Clinical Chemistry*. 2021;67(1):70-78.
4. Apple FS, Collinson PO, Kavsak PA, et al. Getting Cardiac Troponin Right: Appraisal of the 2020 European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Committee on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. *Clinical Chemistry*. 2021;67(4):573-578.
5. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J, for the IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1):73–81.
6. Aydin S, Ugur K, Aydin S, Sahin İ, Yardim M. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vascular Health and Risk Management*. 2019;15:1-10.
7. Baccouche BM, Mahmoud MA, Nief C, Patel K, Natterson-Horowitz B. Galectin-3 is Associated with Heart Failure Incidence. *Current Cardiology Reviews*. 2023;19(3):e171122211004.
8. Badianyama M, Mpanya D, Adamu U, et al. New Biomarkers and Their Potential Role in Heart Failure Treatment Optimisation—An African Perspective. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2022;9:335.

9. Baranyi A, Enko D, Meinitzer A, et al. Myeloperoxidase as a Potential Biomarker of Acute-Myocardial-Infarction-Induced Depression and Suppression of the Innate Immune System. *Antioxidants*. 2022;11:2083.
10. Barnes C, Fatovich DM, Macdonald SPJ, et al. Single high-sensitivity troponin levels to assess patients with potential acute coronary syndromes. *Heart*. 2021;107(9):721-727.
11. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2023;44(38):3720-3826.
12. Cemin R, Daves M. Pre-analytic variability in cardiovascular biomarker testing. *Journal of Thoracic Disease*. 2015;7(10):E395-E401.
13. Chaulin AM. Biology of Cardiac Troponins: Emphasis on Metabolism. *Biology*. 2022;11:429.
14. Chew DP, Lambrakis K, Blyth A, et al. A Randomized Trial of a 1-Hour Troponin T Protocol in Suspected Acute Coronary Syndromes: The Rapid Assessment of Possible Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department With High-Sensitivity Troponin T Study (RAPID-TnT). *Circulation*. 2019;140(19):1543-1556.
15. Collinson PO, Saenger AK, Apple FS, on behalf of the IFCC C-CB. High sensitivity, contemporary and point-of-care cardiac troponin assays: educational aids developed by the IFCC Committee on Clinical Application of Cardiac Bio-Markers. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2019;57(5):623–632.
16. Conde D, Costabel JP, Lambardi F. Algorithm for probable acute coronary syndrome using high-sensitivity troponin T assay vs fourth-generation troponin T assay. *American Journal of Emergency Medicine*. 2013;31(8):1226-9.
17. Costabel JP, Conde D, Lambardi F, et al. Evaluation of a new diagnostic algorithm for acute coronary syndrome using high-sensitivity troponin T assay. *Revista Argentina de Cardiología*. 2014;82(4):316-321.
18. Crowder KR, Jones TD, Lang ES, et al. The impact of high-sensitivity troponin implementation on hospital operations and patient outcomes in 3 tertiary care centers. *American Journal of Emergency Medicine*. 2015;33(12):1790-4.

19. Fonseca FA, Izar MC. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease Across Countries and Ethnicities. *Clinics*. 2016;71(4):235-242.
20. Ford JS, Chaco E, Tancredi DJ, Mumma BE. Impact of high-sensitivity cardiac troponin implementation on emergency department length of stay, testing, admissions, and diagnoses. *American Journal of Emergency Medicine*. 2021;45:54-60.
21. George M, Jena A, Srivatsan V, Muthukumar R, Dhandapani VE. GDF 15 - A Novel Biomarker in the Offing for Heart Failure. *Current Cardiology Reviews*. 2016;12:37-46.
22. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Addenda. *European Heart Journal*. 2011;32(23):2999–3054.
23. Hyams JM, Streitz MJ, Oliver JJ, et al. Impact of the HEART Pathway on Admission Rates for Emergency Department Patients with Chest Pain: An External Clinical Validation Study. *Journal of Emergency Medicine*. 2018;54(4):549-557.
24. Jia X, Al Rifai M, Hoogeveen R, et al. Association of Long-term Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide With Incident Heart Failure and Death. *JAMA Cardiology*. 2023;8(3):222–230.
25. Johnsen HS, Hindberg K, Bjøri E, et al. D-Dimer Measured at Diagnosis of Venous Thromboembolism is Associated with Risk of Major Bleeding. *TH Open*. 2019;3:e77–e84.
26. Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGI M Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2025.
27. Jutkowitz E, Hsiao JJ, Celedon MA, et al. Accelerated Diagnostic Protocols Using High-sensitivity Troponin Assays to “Rule In” or “Rule Out” Myocardial Infarction in the Emergency Department: A Systematic Review. Washington, DC: Evidence Synthesis Program, Health Services Research and Development Service,

Office of Research and Development, Department of Veterans Affairs. VA ESP Project #22-116; March 2023.