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: **«**Клініко-лабораторні показники в оцінці ступеня тяжкості серцевої недостатності**»**

Виконала: здобувачка в.о. курсу 2, групи 04-24-090

IV факультету, за спеціальністю 224

«Технології медичної діагностики та лікування»

Єгіазарян Елла Араївна

Керівник: д. мед.н., проф. Березнякова М.Є

Рецензент: к.ф.н. доцент Авідзба Ю.Н.

Харків – 2026

ЗМІСТ

Список умовних скорочень 7
ВСТУП 7
РОЗДІЛ І. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА КЛАСИФІКАЦІЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ 9
1.1. Визначення, поширеність та патофізіологія серцевої недостатності 9
1.2. Класифікація серцевої недостатності за фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) та функціональним станом. 11
1.3. Клінічні та інструментальні методи оцінки серцевої недостатності 17
РОЗДІЛ ІІ. РОЛЬ БІОМАРКЕРІВ У ДІАГНОСТИЦІ, ОЦІНЦІ ТЯЖКОСТІ ТА ПРОГНОЗУВАННІ СН 20
2.1. Натрійуретичні пептиди (BNP та NT-proBNP) 20
2.2. Серцеві тропоніни (cTnT, cTnI) та високочутливі тропоніни (hs-cTnT, hs-cTnI) 23
2.3. Патофізіологія та прогностична значущість розчинного ST2 (sST2) 26
2.4. Галектин-3 (Galectin-3): роль у ремоделюванні та клінічне значення 29
2.5. Копептин (copeptin): діагностичні й прогностичні аспекти 33
РОЗДІЛ ІІІ. ВПЛИВ КОМОРБІДНИХ СТАНІВ НА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ ТА СТУПІНЬ ТЯЖКОСТІ СН. 36
3.1. Ниркова дисфункція та кардіоренальний синдром: модифікація маркерних профілів 36
3.2. Цукровий діабет та метаболічні порушення. Вплив на біомаркери та прогноз ... 40
3.3. Фібриляція передсердь: особливості інтерпретації лабораторних показників 44
3.4. Різні форми кардіоміопатій. Варіабельність лабораторних фенотипів 48
РОЗДІЛ IV. ІНТЕГРАЦІЯ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ ТА МАЙБУТНІ ПЕРСПЕКТИВИ 51
4.1. Використання біомаркерів для моніторингу та корекції медикаментозної терапії 51
4.2. Перспективи мультимаркерних стратегій та впровадження новітніх технологій 54
Висновок 57
ВИКОРИСТАНІ ДЖЕРЕЛА 60
Додаток 1 ..... **Error! Bookmark not defined.**

Список умовних скорочень

АВП — Аргінін-вазопресин.

ГКМП — Гіпертрофічна кардіоміопатія.

ДКМП — Дилатаційна кардіоміопатія.

ДПП-4 — Інгібітори дипептидилпептидази-4.

ІНГЛТ2 — Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2.

СН — Серцева недостатність.

СНзбФВ — Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду.

ФВ ЛШ — Фракція викиду лівого шлуночка.

ФП — Фібриляція передсердь.

ХХН — Хронічна хвороба нирок.

ACEi — Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (від англ. Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors).

ANP — Передсердний натрійуретичний пептид (від англ. Atrial Natriuretic Peptide).

ARB — Блокатори рецепторів ангіотензину (від англ. Angiotensin Receptor Blockers).

ARNI — Комбінація сакубітрил/валсартан (від англ. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor).

BNP — Мозковий натрійуретичний пептид (від англ. Brain Natriuretic Peptide).

BUN/Cr — Співвідношення сечовини до креатиніну (від англ. Blood Urea Nitrogen to Creatinine ratio).

CA125 — Вуглеводний антиген 125 (від англ. Carbohydrate Antigen 125).

CMR — Кардіомагнітно-резонансна томографія (від англ. Cardiac Magnetic Resonance).

CNP — С-тип натрійуретичного пептиду (від англ. C-type Natriuretic Peptide).

copeptin — Копептин.

CPET — Кардіопульмональне навантажувальне тестування (від англ. Cardiopulmonary Exercise Testing).

cTnI, cTnT — Серцеві тропоніни I та T (від англ. Cardiac Troponin I, Cardiac Troponin T).

Gal-3 / Galectin-3 — Галектин-3.

GLS — Глобальна поздовжня деформація міокарда (від англ. Global Longitudinal Strain).

HFmrEF — Серцева недостатність із помірно зниженою фракцією викиду (від англ. Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction).

HFpEF — Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду (від англ. Heart Failure with preserved Ejection Fraction).

HFrEF — Серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду (від англ. Heart Failure with reduced Ejection Fraction).

hs-cTnI, hs-cTnT — Високочутливі серцеві тропоніни I та T (від англ. High-sensitivity Cardiac Troponin I, High-sensitivity Cardiac Troponin T).

KIM-1 — Молекула пошкодження нирок-1 (від англ. Kidney Injury Molecule-1).

MMPs — Матричні металопротеїнази (від англ. Matrix metalloproteinases).

NAG — N-ацетил-β-d-глюкозамінідаза (від англ. N-acetyl-β-D-glucosaminidase).

NGAL — Ліпокалін, асоційований з нейтрофільними желатиназами (від англ. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin).

NT-proBNP — N-кінцевий неактивний попередник мозкового натрійуретичного пептиду (від англ. N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide).

NYHA — Нью-Йоркська кардіологічна асоціація (від англ. New York Heart Association).

sST2 — Розчинний ST2 (від англ. Soluble ST2).

TIMPs — Тканинні інгібітори металопротеїназ (від англ. Tissue inhibitors of metalloproteinases).

GDF-15 – Фактор диференціації росту 15

SGLT2 – Натрій-глюкозний котранспортер 2

ФДЕ-5 – Фосфодіестераза типу 5

NIHSS – Шкала інсульту Національного інституту здоров'я США

CHA_2DS_2-VASc – Шкала оцінки ризику інсульту при фібриляції передсердь (враховує серцеву недостатність, артеріальну гіпертензію, вік, діабет, інсульт/ТІА, судинні захворювання, стать)

ATTR-амілоїдоз – Амілоїдоз, зумовлений білком транстиретином

ВСТУП

Серцева недостатність (СН) є однією з провідних причин захворюваності, смертності та інвалідизації у світі; її поширення має тенденцію до зростання внаслідок старіння населення та зростання частоти серцево-судинних і метаболічних патологій. СН демонструє широкий спектр клінічних фенотипів — від субклінічних порушень гемодинаміки до термінальної кардіальної декомпенсації — що ускладнює ранню діагностику, коректну стратифікацію тяжкості та прогнозування перебігу захворювання. У цих умовах підвищується роль комплексної оцінки пацієнтів, що включає не лише клінічне та інструментальне обстеження, а й систематичний аналіз клініко-лабораторних показників.

Актуальність дослідження зумовлена необхідністю підвищення точності діагностики й прогнозування СН за допомогою біомаркерів та їх інтеграції з клінічними даними. Хоча натрійуретичні пептиди (BNP, NT-proBNP) та високочутливі тропоніни (hs-cTnT/hs-cTnI) вже стали невід’ємною частиною практичної діагностики, з’являються нові маркери (sST2, Gal-3, copeptin) і мультимаркерні підходи, які потенційно покращують стратифікацію ризику й моніторинг терапевтичної відповіді. Проте інтерпретація лабораторних даних у реальній клінічній практиці ускладнюється впливом супутніх захворювань (зокрема ниркової дисфункції, цукрового діабету, фібриляції передсердь та різних кардіоміопатій), що вимагає розробки адаптованих алгоритмів інтерпретації та клінічного використання біомаркерів.

Отже, нагальна потреба — систематизувати сучасні підходи до застосування клініко-лабораторних показників при СН, з’ясувати їх діагностичну й прогностичну цінність у різних клінічних фенотипах та розробити рекомендації щодо інтеграції лабораторних даних у практичні алгоритми ведення пацієнтів.

Мета роботи Оцінити діагностичне та прогностичне значення сучасних клініко-лабораторних показників для об’єктивного визначення ступеня тяжкості серцевої недостатності та сформувати практично орієнтовані підходи до їх інтеграції в клінічні алгоритми.

Завдання роботи

1. Провести аналіз сучасних підходів до визначення, класифікації та клінічної оцінки серцевої недостатності з урахуванням патофізіологічних механізмів.
2. Оцінити роль натрійуретичних пептидів (BNP, NT-proBNP) та високочутливих серцевих тропонінів (hs-cTnT/hs-cTnI) у діагностиці, визначенні ступеня тяжкості та прогнозуванні СН.
3. Дослідити клінічну значущість перспективних біомаркерів — розчинного ST2 (sST2), галектину-3 (Gal-3), копептину (copeptin) — у стратифікації ризику та моніторингу пацієнтів із СН.
4. Визначити вплив коморбідних станів (ниркова дисфункція, цукровий діабет, фібриляція передсердь, різні форми кардіоміопатій) на інтерпретацію клініко-лабораторних показників.
5. Узагальнити можливості інтеграції клініко-лабораторних даних у комплексні алгоритми для оптимізації ведення пацієнтів із СН та сформулювати практичні рекомендації.

Наукова новизна. У роботі планується систематизувати та порівняти комбіновані панелі біомаркерів у світлі сучасних клінічних рекомендацій і новітніх досліджень, а також виокремити ті комбінації маркерів і клінічних параметрів, які найбільш інформативно корелюють зі ступенем тяжкості та прогнозом при різних фенотипах СН. Окремою науковою задачею є виявлення впливу супутніх захворювань на достовірність маркерів і розробка адаптованих схем інтерпретації для клінічної практики.

Практичне значення. Результати дослідження можуть бути використані для вдосконалення діагностичних і прогностичних алгоритмів у кардіологічній практиці, для розробки індивідуалізованих стратегій моніторингу та терапії пацієнтів із СН, а також для методичного забезпечення підготовки фахівців і впровадження економічно обґрунтованих підходів до застосування біомаркерів у реальному клінічному середовищі.

РОЗДІЛ І. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА КЛАСИФІКАЦІЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Визначення, поширеність та патофізіологія серцевої недостатності

Серцева недостатність у сучасному розумінні не розглядається як окремий нозологічний діагноз, а як складний клінічний синдром, що поєднує типовий симптомокомплекс і об’єктивні ознаки, які виникають унаслідок структурних або функціональних порушень серця. Клінічна картина включає такі симптоми, як задишка, периферичні набряки, зниження толерантності до фізичних навантажень, тоді як об’єктивні ознаки можуть проявлятися підвищеним тиском у яремних венах, хрипами в легенях та іншими клінічними маркерами застійних явищ. Патологічні зміни у серці зумовлюють підвищення внутрішньосерцевого тиску та неадекватний серцевий викид як у стані спокою, так і під час фізичного навантаження.

З епідеміологічної точки зору серцева недостатність залишається глобальною проблемою охорони здоров’я, оскільки характеризується високою поширеністю, значною захворюваністю та смертністю. Частота випадків прогресивно зростає з віком, що зумовлено старінням населення та накопиченням супутніх захворювань. У західних країнах серцева

недостатність є однією з провідних причин госпіталізацій, причому частота повторних госпіталізацій залишається високою навіть попри розвиток нових терапевтичних стратегій. Хоча окремі дані свідчать про тенденцію до зниження віково-коригованої захворюваності, цей ефект нівелюється збільшенням кількості пацієнтів похилого віку. У дослідженнях та реєстрах продемонстровано, що середній вік пацієнтів із серцевою недостатністю становить понад 70 років, а серед супутніх патологій домінують артеріальна гіпертензія, цукровий діабет і хронічна хвороба нирок. При цьому п’ятирічна смертність у таких когортах пацієнтів сягає близько 10% [1]. Важливим є також розподіл за фенотипами: приблизно половина пацієнтів має знижену фракцію викиду лівого шлуночка (HFrEF), інші — збережену або помірно знижену (HFpEF, HFmrEF). У європейських амбулаторних реєстрах HFrEF становив близько 60% випадків, HFmrEF — близько чверті, а HFpEF — лише 16%. Жінки у цих дослідженнях становили трохи більше половини всіх пацієнтів [1, 7].

Патогенез серцевої недостатності є багаторівневим і включає низку взаємопов’язаних механізмів, які не лише ініціюють розвиток захворювання, але й визначають його прогресування. Одним із ключових процесів є нейрогуморальна активація, що проявляється порушенням рівноваги між ренін-ангіотензин-альдостероновою та симпатоадреналовою системами. Вона призводить до утримання натрію і води, вазоконстрикції, підвищення перед- і післянавантаження та сприяє структурному ремоделюванню серця. Додатковим чинником виступають порушення цитокінової регуляції, що супроводжуються надмірною продукцією прозапальних медіаторів, активацією фібробластів і розвитком фіброзу міокарда [2, 13, 15].

Натрійуретичні пептиди виконують важливу компенсаторну функцію, протидіючи надмірній активації нейрогуморальних систем. Вони сприяють діурезу, вазодилатації та зниженню тиску наповнення шлуночків,

а також мають антифібротичний і протизапальний вплив. Цікаво, що експериментальні дані підтверджують інгібуючу дію С-типу натрійуретичного пептиду на проліферацію гладком'язових клітин судин, що підкреслює його значення у запобіганні патологічному ремоделюванню судинної стінки [9]. Водночас гемодинамічне перевантаження стимулює секрецію біомаркерів стресу міокарда, серед яких sST2 є одним із найбільш значущих для оцінки ризику прогресування хвороби [14].

Молекулярні та клітинні механізми також відіграють вирішальну роль у формуванні серцевої недостатності. Активація прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин та інші, призводить до дестабілізації структурної організації міокарда, посилює апоптоз і некроз кардіоміоцитів, а також стимулює фіброгенез [11, 12]. При перевантаженні тиском відбувається деградація тропоніну I, що може виникати навіть за відсутності ішемії, підкреслюючи важливість механічного та метаболічного стресу у пошкодженні міокарда [11].

Не менш значущим механізмом є ремоделювання позаклітинного матриксу. Порушення балансу між активністю матричних металопротеїназ та їхніх тканинних інгібіторів сприяє надмірній деградації чи накопиченню компонентів матриксу, що призводить до потовщення стінок, дилатації шлуночків та формування фіброзу [2]. У цьому процесі особливу роль відіграють галектин-3, який виступає індуктором фіброзу та запалення, а також ендотелін-1, що має виражену вазоконстрикторну дію та стимулює патологічні зміни у серцево-судинній системі [13, 14].

Клітинні елементи серцевої тканини, зокрема кардіоміоцити та фібробласти, здатні продукувати сигнальні молекули, які корелюють із вираженістю ремоделювання та активністю запальних реакцій. Наприклад, підвищення рівня sST2 асоціюється зі ступенем ураження міокарда. Дослідження також свідчать, що відсутність синдікану-4 — трансмембранного протеоглікана, який бере участь у міжклітинних

сигнальних процесах, — сприяє швидкому переходу від компенсованої гіпертрофії до клінічно вираженої серцевої недостатності при хронічному перевантаженні тиском. Окрім цього, важливу роль відіграє окислювальний стрес, який у поєднанні із запальними процесами та некрозом формує замкнене патологічне коло, що прискорює прогресування захворювання.

1.2. Класифікація серцевої недостатності за фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) та функціональним станом.

Класифікація серцевої недостатності за показниками фракції викиду лівого шлуночка має фундаментальне значення, оскільки дозволяє не лише встановити правильний діагноз, але й оцінити прогноз перебігу захворювання та визначити оптимальну терапевтичну стратегію. У сучасній кардіології прийнято виділяти три основні фенотипи серцевої недостатності, що різняться між собою за величиною фракції викиду, клінічними характеристиками, коморбідними станами та рівнем доказовості терапевтичних підходів. Такий поділ є базовим для практики, оскільки відображає морфофункціональні відмінності у пацієнтів та дозволяє персоналізувати лікування.

Серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка визначається при значенні фракції викиду ≤40 % і є класичним варіантом систолічної дисфункції. У клінічній практиці такі пацієнти часто мають виражені симптоми II–IV функціонального класу за NYHA, а також підвищені рівні натрійуретичних пептидів. Саме у цій когорті було проведено найбільшу кількість доказових клінічних досліджень, які підтвердили ефективність основних методів лікування. Для цього фенотипу типовим є значне порушення нейрогуморальної регуляції, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатоадреналової систем, що відображається у підвищенні біомаркерів ушкодження міокарда й процесів

ремоделювання, таких як високочутливі тропоніни, sST2, GDF-15, матричні металопротеїнази та їхні інгібітори [4, 13]. Зростання sST2 або кумулятивне підвищення hsCRP корелюють із гіршим прогнозом, тоді як тропонін і копептин також довели свою прогностичну цінність. Терапевтична стратегія для цієї категорії є найбільш відпрацьованою і включає кілька базових класів препаратів, серед яких особливу роль відіграють інгібітори SGLT2, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту чи блокатори рецепторів ангіотензину, комбінації з сакубітрилом (ARNI), бета-блокатори та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів. У численних випробуваннях було показано, що ці засоби значно знижують ризик серцево-судинної смерті та госпіталізацій, а також покращують функціональні й структурні показники серця. У випадках, коли основні класи препаратів не переносяться, можливе використання альтернативних засобів, таких як поєднання гідралазину з ізосорбіду динітратом або стимуляторів розчинної гуанілатциклази. В окремих групах пацієнтів доцільним є застосування інвазивних методів, включаючи імплантовані кардіовертери-дефібрилятори та системи серцевої ресинхронізації. Для оцінки прогнозу у пацієнтів з HFrEF розроблено низку спеціалізованих інструментів, що допомагають індивідуалізувати лікування, серед яких Seattle Heart Failure Model, Heart Failure Survival Score та MAGGIC score [3, 12].

Серцева недостатність із помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка визначається при значеннях 40–49 %. Ця форма вважається проміжною і є доволі гетерогенною, адже перебіг може як прогресувати до HFrEF, так і поліпшуватися до HFpEF. Епідеміологічно такі пацієнти мають більше спільного з групою HFrEF, оскільки серед них частіше переважають чоловіки та ішемічна хвороба серця, тоді як частота фібриляції передсердь та позасерцевих коморбідностей є нижчою. У діагностиці HFmrEF особливе значення має динамічне спостереження за пацієнтом, включаючи повторні

ехокардіографічні дослідження з оцінкою фракції викиду та підтвердженням підвищеного тиску наповнення лівого шлуночка, що може відображатися як у підвищенні натрійуретичних пептидів, так і у гемодинамічних показниках. Терапевтичні стратегії для цієї групи менш чітко визначені, адже більшість даних отримано з пост-hoc аналізів великих досліджень. Проте існують свідчення, що використання тих самих класів препаратів, що і при HFrEF, може приносити користь, особливо у пацієнтів із показниками фракції викиду, ближчими до нижньої межі. Це стосується SGLT2-інгібіторів, бета-блокаторів, ACEi/ARB, ARNI та антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів. Хоча доказова база обмежена, окремі дослідження продемонстрували зниження госпіталізацій за рахунок використання спіронолактону, а також потенційну користь ARNI у широкому діапазоні фракції викиду. У той же час інвазивні втручання, такі як імплантація дефібриляторів чи застосування ресинхронізуючої терапії, для цієї групи не мають чітких доказів і не застосовуються рутинно [2, 5].

Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду діагностується при значеннях ≥50 % за умови наявності доказів підвищення тиску наповнення лівого шлуночка, що підтверджується підвищеними натрійуретичними пептидами або гемодинамічними тестами. Ця форма є надзвичайно гетерогенною і на сьогодні становить значну частку серед усіх пацієнтів із серцевою недостатністю. На відміну від HFrEF, у більшості випадків відсутня виражена дилатація лівого шлуночка. Епідеміологічно пацієнти з HFpEF частіше є жінками, старшого віку, з високою частотою супутніх захворювань, серед яких артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння, ішемічна хвороба серця, хронічна хвороба нирок і серцевий амілоїдоз. Дуже поширеною є фібриляція передсердь, яка ускладнює перебіг хвороби. У діагностиці, окрім натрійуретичних пептидів, розглядаються інші біомаркери, такі як галектин-3, матричні металопротеїнази та показники колагенового обміну, які корелюють із

ризиком несприятливих подій протягом п’яти років. Терапевтична стратегія у цій когорті спрямована насамперед на контроль симптомів і лікування супутніх захворювань. Важливу роль відіграє діуретична терапія, що дозволяє зменшити застійні явища, а також контроль артеріального тиску та ритму. Останні дані свідчать, що застосування інгібіторів SGLT2 може знижувати ризик госпіталізацій та серцево-судинної смертності навіть у пацієнтів з HFpEF. У вибраних підгрупах додатково можуть використовуватися антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів або ARNI, особливо у пацієнтів із фракцією викиду ближче до нижньої межі, тоді як рутинне застосування нітратів чи інгібіторів ФДЕ-5 не показало переконливої ефективності.

Таким чином, класифікація серцевої недостатності за показником фракції викиду лівого шлуночка дозволяє чітко стратифікувати пацієнтів та визначати як тактичні, так і стратегічні напрями лікування. Вона є невід’ємною частиною діагностичного процесу, а її правильне застосування забезпечує можливість індивідуалізації ведення хворого.

Поряд із морфофункціональною стратифікацією використовуються й функціональні класифікації, які оцінюють ступінь обмеження фізичної активності та тяжкість симптомів. Найбільш поширеною у дорослих є класифікація Нью-Йоркської кардіологічної асоціації, що розділяє пацієнтів на чотири класи залежно від того, наскільки вираженою є симптоматика при фізичному навантаженні або у стані спокою [5, 12]. Попри суб’єктивність, ця шкала залишається незалежним предиктором смертності й широко застосовується у визначенні показань до медикаментозної та апаратної терапії. Вона використовується як на етапі встановлення діагнозу, так і для подальшого динамічного моніторингу. Окремі дослідження показали, що функціональний клас за NYHA є критерієм відбору пацієнтів для включення у клінічні випробування, а також для визначення показань до ресинхронізуючої терапії, імплантації

дефібрилятора чи призначення певних класів препаратів. Для оцінки тяжкості захворювання в практиці також використовується шестихвилинний тест ходьби, відстань менше ніж 300 метрів у якому асоціюється з тяжкими формами серцевої недостатності і гіршими показниками виживання. Обмеження цієї класифікації полягають у її варіабельності та суб'єктивності, проте у поєднанні з об'єктивними біомаркерами та візуалізаційними методами вона зберігає високу клінічну цінність [14].

У дітей для оцінки функціонального стану застосовується класифікація Росса, яка враховує вікові особливості і дозволяє оцінити клінічний статус у популяції до п'яти років, тоді як у старших дітей зазвичай використовується шкала NYHA. Використання класифікації Росса дозволяє стандартизувати оцінку симптомів і зіставити їх із біомаркерами, такими як копептин та BNP. Підвищення рівня копептину, як продемонстровано в дослідженнях, корелює з несприятливими клінічними наслідками у дітей із кардіоміопатіями незалежно від загальної тяжкості хвороби. Це робить його перспективним прогностичним маркером у педіатричній кардіології.

1.3. Клінічні та інструментальні методи оцінки серцевої недостатності

Оцінка пацієнта із серцевою недостатністю потребує системного й комплексного підходу, який поєднує клінічні дані з інструментальними методами діагностики. Така комбінація дозволяє сформувати повну картину функціонального стану серця, своєчасно виявити супутні патології та точно визначити ступінь гемодинамічних порушень, що має принципове значення для стратифікації ризику і вибору найбільш доцільної терапевтичної тактики. Початковим етапом діагностичного процесу виступає клінічний огляд, який включає ретельний збір анамнезу, фізикальне обстеження та оцінку характерних симптомів і об’єктивних ознак. При зборі анамнезу з’ясовуються перенесені захворювання, які мають причинно-наслідковий зв’язок із розвитком серцевої недостатності, серед яких особливе значення мають артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, хронічні обструктивні захворювання легень. Важливими є дані про попередні хірургічні втручання, сімейний анамнез кардіальних патологій, а також вплив потенційно кардіотоксичних агентів, зокрема хіміотерапевтичних препаратів, які можуть індукувати розвиток кардіоміопатії [15].

Фізикальне обстеження дозволяє зафіксувати життєві показники та виявити симптоми, типові для серцевої недостатності. Найбільш поширеними проявами є задишка, набряковий синдром, підвищена втомлюваність, які часто супроводжуються об’єктивними ознаками підвищення тиску в яремних венах, наявністю вологих хрипів у легенях чи периферичних набряків. Для кількісної оцінки функціонального стану використовуються стандартизовані шкали — у дорослих це класифікація NYHA, у дітей молодшого віку — шкала Росса. Вони дозволяють уніфікувати клінічний опис, проте важливо враховувати багатофакторність симптомів, адже, наприклад, задишка може мати як кардіогенне, так і

некардіальне походження, а також залежати від психологічних або екологічних факторів [2, 5].

Інструментальні методи відіграють ключову роль у подальшій верифікації діагнозу. Електрокардіографія залишається базовим і доступним способом первинного обстеження пацієнтів із підозрою на хронічну серцеву недостатність. Вона дозволяє виявити ознаки ішемії міокарда, гіпертрофію шлуночків, порушення ритму, включаючи фібриляцію передсердь, та блокади провідної системи. Такі зміни можуть бути як безпосередніми причинами, так і наслідками розвитку серцевої недостатності. ЕКГ також застосовується у межах сімейного скринінгу при підозрі на спадкові кардіоміопатії, доповнюючи інші діагностичні методики.

Рентгенографія органів грудної клітки дозволяє оцінити розміри та контури серця, а також виявити ознаки легеневого застою, включно з кардіомегалією, плевральним випотом чи проявами інтерстиціального та альвеолярного набряку легень. Це допомагає підтвердити наявність застійних явищ у легеневій тканині й оцінити тяжкість декомпенсації.

Найважливішим інструментом у діагностиці серцевої недостатності є ехокардіографія, яка дозволяє визначити фракцію викиду лівого шлуночка, що є основним критерієм класифікації серцевої недостатності на варіанти зі зниженою, помірно зниженою та збереженою ФВ ЛШ. Крім цього, ехокардіографія дає змогу оцінити розміри камер серця, систолічну та діастолічну функцію, об’єм лівого передсердя, а також ступінь ремоделювання. Особливу діагностичну цінність має аналіз глобальної поздовжньої деформації міокарда (GLS), який є більш чутливим показником ранніх систолічних порушень і дозволяє виявляти субклінічні зміни навіть за збереженої ФВ ЛШ. Це має важливе значення для серійного спостереження за пацієнтами, які отримують потенційно кардіотоксичні препарати [3, 12].

Додаткові можливості для оцінки функціонального стану забезпечує кардіопульмональне навантажувальне тестування (CPET). Воно дозволяє визначити толерантність пацієнта до фізичного навантаження та розмежувати серцеві й респіраторні причини задишки. Під час тесту оцінюють газообмінні параметри, вентиляційні характеристики, гемодинаміку, дані ЕКГ та суб'єктивні симптоми. Це дає змогу встановити домінуючі патофізіологічні механізми, які обмежують фізичну активність. CPET є корисним у випадках, коли зниження толерантності зумовлене не серцевою дисфункцією, а іншими факторами, наприклад, метаболічними розладами чи фізичною детренованістю. Крім цього, прості функціональні тести, зокрема 6-хвилинний тест ходьби, мають значну прогностичну цінність, адже подолана дистанція менше 300 метрів корелює з тяжкими симптомами і поганим прогнозом виживання без трансплантації серця.

Кардіомагнітно-резонансна томографія (CMR) є ще одним важливим методом, який забезпечує високоточну візуалізацію структури і функції серця та дозволяє кількісно оцінювати екстрацелюлярний об'єм. Особливе значення має виявлення відстроченого гіперпідсилення, що вказує на наявність фіброзу і асоціюється з підвищеним ризиком несприятливих подій. CMR широко застосовується у діагностиці кардіоміопатій різного походження, включаючи дилатаційну, гіпертрофічну, аритмогенну, а також у випадках підозри на міокардит. Разом з тим дані реєстрів свідчать, що найбільш раціональним є селективне застосування CMR, орієнтоване на клінічні та ехокардіографічні показання, тоді як рутинний масовий скринінг цього методу не завжди має переваги в плані специфічності визначення етіології серцевої недостатності [11, 12].

РОЗДІЛ ІІ. РОЛЬ БІОМАРКЕРІВ У ДІАГНОСТИЦІ, ОЦІНЦІ ТЯЖКОСТІ ТА ПРОГНОЗУВАННІ СН

2.1. Натрійуретичні пептиди (BNP та NT-proBNP)

Натрійуретичні пептиди, зокрема мозковий натрійуретичний пептид (BNP) та його N-кінцевий неактивний попередник (NT-proBNP), на сьогодні вважаються одними з ключових біомаркерів у діагностиці, оцінці ризику та моніторингу перебігу серцевої недостатності. Їх клінічне значення базується на здатності відображати гемодинамічний стрес та активацію компенсаторних механізмів серця. У практиці їх застосовують як для первинної оцінки пацієнтів із задишкою, так і для динамічного контролю ефективності лікування протягом тривалого часу.

Біологічною особливістю натрійуретичних пептидів є те, що вони являють собою гормонально активні молекули, які синтезуються кардіоміоцитами у відповідь на підвищене діастолічне навантаження та механічне розтягнення стінки серця. До цієї групи належать передсердний (ANP), мозковий (BNP) та С-тип (CNP) натрійуретичних пептидів. ANP виробляється переважно в передсердях під впливом підвищеного тиску наповнення, BNP синтезується у шлуночках і є більш чутливим до перевантаження об’ємом чи тиском, тоді як CNP, який локалізується здебільшого у центральній нервовій системі, чинить переважно паракринний вплив на судини та меншою мірою реагує на зміни серцевого навантаження. BNP та NT-proBNP утворюються з єдиного попередника — proBNP, який після біосинтезу розщеплюється на біологічно активну форму $BNP_{1–32}$ та неактивний NT-proBNP. Цей процес відображає механічний стрес міокарда і є індикатором патологічних змін у роботі серця [2, 10].

Фармакокінетика обох маркерів має суттєві відмінності. BNP деградує під дією ендопептидази неприлізину та через зв’язування з рецепторами NPR-C, його період напіввиведення становить близько 20

хвилин, що забезпечує швидку динаміку змін концентрації. NT-proBNP, на відміну від BNP, не піддається впливу неприлізину, а виводиться здебільшого нирками, з періодом напіввиведення приблизно 1–2 години. Це робить NT-proBNP більш стабільним у часі, але його рівень значною мірою залежить від функціонального стану нирок.

З клінічної точки зору BNP та NT-proBNP мають високу діагностичну цінність. Вимірювання їх концентрацій дозволяє з великою точністю виключати або підтверджувати серцеву недостатність у пацієнтів із задишкою. Низькі значення BNP (<35 пг/мл) та NT-proBNP (<125 пг/мл) практично виключають діагноз серцевої недостатності у хронічному перебігу. У гострих станах BNP <50 пг/мл має негативну прогностичну цінність близько 96 %, що робить його надзвичайно корисним маркером для невідкладної діагностики. Для підтвердження діагнозу застосовуються порогові значення BNP близько 100 пг/мл та NT-proBNP близько 300 пг/мл, причому останній маркер оцінюють з урахуванням вікових норм: понад 450 пг/мл у пацієнтів до 55 років, понад 900 пг/мл у віці 55–75 років і понад 1800 пг/мл у пацієнтів старше 75 років [5, 15].

Натрійуретичні пептиди мають не лише діагностичне, а й прогностичне значення. Їхні рівні прямо корелюють із ризиком ускладнень і смертності, тому визначення BNP та NT-proBNP рекомендується для стратифікації ризику у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю. Високі концентрації при госпіталізації та перед випискою прогнозують підвищену ймовірність повторних госпіталізацій і летальних наслідків. Навіть у випадках серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду (HFpEF) відносно помірне підвищення NT-proBNP може бути пов’язане з несприятливим прогнозом. Крім того, у пацієнтів із цукровим діабетом без явної серцевої патології підвищення NT-proBNP асоціюється з вищою загальною смертністю, а у дітей із дилатаційною кардіоміопатією

відзначають значні підвищення BNP, що підкреслює їхню універсальність у різних клінічних групах.

У веденні пацієнтів натрійуретичні пептиди використовуються як орієнтири ефективності терапії. Зниження їх рівня після призначення оптимальної медикаментозної терапії вказує на позитивну відповідь і пов’язане з кращими прогнозами. Хоча результати досліджень, що оцінювали стратегії лікування з орієнтацією на рівні НП, не завжди були однозначними, більшість даних свідчать про користь у вигляді зменшення частоти госпіталізацій і смертності. NT-proBNP також застосовується як маркер у протоколах інтенсивної оптимізації терапії, зокрема у дослідженні STRONG-HF [10, 15].

Однак інтерпретація результатів аналізів повинна враховувати низку чинників. Концентрації НП можуть знижуватися при ожирінні, деяких гормональних станах, інсулінорезистентності та на тлі прийому певних медикаментів. Відомі також генетичні варіанти, що впливають на рівні пептидів. Натомість підвищення відзначається у пацієнтів із нирковою недостатністю, у старших вікових групах, при аритміях, гострому коронарному синдромі, клапанних вадах, легеневій гіпертензії, тромбоемболії легеневої артерії, а також при системних станах — сепсисі, анемії чи тиреотоксикозі.

Додатковим аспектом є взаємодія з фармакологічними втручаннями. Зокрема, інгібітори неприлізину, які застосовуються у складі комбінованої терапії сакубітрил/валсартан (ARNI), впливають на метаболізм BNP, але не змінюють NT-proBNP. Це призводить до тимчасового підвищення BNP після початку лікування, тоді як NT-proBNP зазвичай знижується завдяки покращенню гемодинаміки. У таких випадках саме NT-proBNP вважається більш інформативним для моніторингу терапії.

2.2. Серцеві тропоніни (cTnT, cTnI) та високочутливі тропоніни (hs-cTnT, hs-cTnI)

Серцеві тропоніни T та I, а також їх високочутливі варіанти, на сьогоднішній день належать до ключових біомаркерів ушкодження міокарда, що широко застосовуються у клінічній практиці. Їх значення особливо вагоме у діагностиці, моніторингу перебігу та прогнозуванні результатів лікування пацієнтів із серцевою недостатністю та іншими серцево-судинними захворюваннями. На відміну від натрійуретичних пептидів, які відображають функціональний стан серцево-судинної системи та гемодинамічне навантаження, серцеві тропоніни є маркерами структурного пошкодження кардіоміоцитів, що забезпечує їхню високу специфічність у виявленні ушкодження міокарда.

З біохімічної точки зору тропоніни T і I є невід'ємними компонентами скоротливого апарату серцевого м'яза. Разом із тропоніном C вони формують тропоніновий комплекс, який регулює взаємодію актину та міозину. Тропонін T відповідає за прикріплення комплексу до тропоміозину і, відповідно, за координацію процесу скорочення. Тропонін I виконує інгібуючу функцію, блокуючи актин-міозинову взаємодію за відсутності іонів кальцію, що забезпечує чіткий контроль процесів скорочення та розслаблення. Саме руйнування мембран кардіоміоцитів чи некротичні процеси спричиняють вихід тропонінів у кров, де вони можуть бути виявлені за допомогою лабораторних методів [5, 13].

Важливим кроком у розвитку лабораторної діагностики стало впровадження високочутливих методик визначення тропонінів, які дозволяють виявляти мінімальні коливання їхніх концентрацій навіть у загальній популяції. Завдяки цим технологіям стало можливим не лише діагностувати гострі ушкодження міокарда, а й відстежувати хронічні або підгострі процеси, що раніше залишалися поза увагою. Серійне вимірювання високочутливих тропонінів забезпечує отримання інформації

про динаміку пошкодження серця, дозволяючи відрізняти стабільний стан від прогресуючого.

Клінічне значення тропонінів охоплює різні фенотипи серцевої недостатності. У хронічних формах, включаючи СН зі зниженою, проміжною або збереженою фракцією викиду, стабільно підвищені рівні високочутливих тропонінів відображають тяжкість захворювання і корелюють із підвищеним ризиком несприятливих подій. У пацієнтів із гострою серцевою недостатністю серійне зростання концентрацій, зокрема hs-cTnI понад 23 нг/л, асоціюється з високим ризиком повторних госпіталізацій та смертності. Значення має і динаміка маркерів під час перебування у стаціонарі, адже підвищення у цей період вказує на несприятливий прогноз. Після виписки рівні тропонінів, разом з іншими біомаркерами, залишаються предикторами ранніх ускладнень і рецидивів. Водночас зниження їх концентрацій на тлі терапії вважається сприятливою ознакою, що корелює з клінічним поліпшенням, і може використовуватися для оцінки ефективності лікувальних стратегій [2, 5].

Підвищення тропонінів при серцевій недостатності не завжди зумовлене ішемією. У більшості випадків воно відображає комплексний патофізіологічний процес, що включає перевантаження об’ємом і тиском, зниження субендокардіальної перфузії через підвищення кінцево-діастолічного тиску лівого шлуночка, збільшений механічний стрес стінки, нейрогуморальну активацію з вивільненням вазоактивних та запальних медіаторів, таких як норадреналін, ангіотензин II і фактор некрозу пухлини-α. Метаболічні розлади, що супроводжуються апоптозом або некрозом клітин, також роблять свій внесок у підвищення рівнів тропонінів. Таким чином, підвищення цих маркерів при СН є багатофакторним і відображає не лише ішемічне, а й неішемічне ураження міокарда.

У сучасній кардіології дедалі більшого значення набуває комбінований підхід до використання біомаркерів. Поєднання

високочутливих тропонінів із натрійуретичними пептидами, зокрема NT-proBNP, дає змогу суттєво підвищити точність стратифікації ризику. Додаткове включення маркерів ремоделювання та запалення, таких як sST2, забезпечує ще вищу прогностичну цінність, що підтверджується підвищенням індексу рекласифікації приблизно на 14 %. Особливістю sST2 є менша залежність від віку порівняно з NT-proBNP і тропонінами, що робить його корисним доповненням у комплексних моделях. Інтеграція копептину з тропоніном підвищує специфічність тестів та покращує прогностичну цінність у ранній діагностиці гострого інфаркту міокарда, що вже знайшло відображення в сучасних діагностичних алгоритмах [9, 10].

Попри значний прогрес, інтерпретація високочутливих тропонінів потребує обережності. Важливим є клінічний контекст, оскільки підвищення рівнів можливе не лише при серцевих патологіях, але й у випадках ниркової недостатності, тяжких аритмій, гострих некардіальних станів, включаючи сепсис, інсульт чи легеневу емболію. Тому для коректної оцінки результатів рекомендується проводити серійне вимірювання та інтегрувати їх із клінічною картиною і даними інших біомаркерів.

2.3. Патофізіологія та прогностична значущість розчинного ST2 (sST2)

Розчинний ST2 (sST2) є одним із ключових біомаркерів, що відображає активацію запальних і фібротичних процесів у відповідь на міокардіальний стрес, і тому його застосовують у прогностичній стратифікації пацієнтів із серцевою недостатністю. Він належить до сімейства рецепторів інтерлейкіну-1, кодованих геном ST2, що розташований у кластері генів IL1 на другій хромосомі. Продукт цього гена має кілька ізоформ, серед яких клінічно важливими є дві: мембранозв'язана форма ST2L та циркулююча розчинна форма sST2. Функціонально вони мають різний вплив на імунну відповідь та перебудову міокарда. ST2L у комплексі з цитокіном IL-33 формує сигнальний шлях, що має кардіопротекторне значення, оскільки здатний знижувати фіброгенез, гальмувати гіпертрофію кардіоміоцитів, зменшувати апоптоз і тим самим підтримувати збережену функцію серця. Водночас sST2 діє як своєрідний «рецептор-пастка», що перехоплює IL-33, не дозволяючи йому зв'язуватися з ST2L, внаслідок чого кардіопротекторні механізми пригнічуються [2, 5].

Джерелами утворення sST2 є як кардіальні клітини, зокрема фібробласти та кардіоміоцити, що реагують на механічний стрес, так і позакардіальні тканини. Важливу роль у його синтезі відіграють альвеолоцити II типу в легенях при розвитку застійних явищ, а також ендотеліальні та імунні клітини. Завдяки цьому sST2 не вважається строго кардіоспецифічним маркером, а його підвищення відображає мультиорганну відповідь на стрес.

Клінічне значення цього маркера активно досліджується як при гострій, так і при хронічній серцевій недостатності. При гострих формах він підвищується у відповідь на застій, клітинне пошкодження й активацію запалення, що робить його відображенням кількох патофізіологічних механізмів одночасно. Мета-аналізи та проспективні дослідження

підтвердили, що високі рівні sST2 як на момент госпіталізації, так і при виписці з лікарні є незалежними предикторами серцево-судинної та загальної смертності, а також повторних госпіталізацій. Серійні вимірювання дозволяють відслідковувати динаміку маркера і мають додаткову цінність: зростання sST2 у період госпіталізації передбачає короткострокову летальність навіть у випадках, коли концентрації BNP чи NT-proBNP залишаються відносно стабільними. Підвищені значення sST2 також асоціюються з більш тяжкою клінічною картиною: нижчою фракцією викиду лівого шлуночка, вищими класами NYHA, більш вираженим системним і легеневим застоєм, а також гіршою відповіддю на діуретичну терапію, особливо у пацієнтів із супутньою нирковою дисфункцією [7, 13].

При хронічній серцевій недостатності sST2 демонструє стабільну прогностичну значущість і здатність доповнювати традиційні маркери, такі як натрійуретичні пептиди та серцеві тропоніни. Його перевагою є менша залежність від віку, статі та функції нирок. Додавання sST2 до моделей ризику суттєво покращує стратифікацію пацієнтів, підвищуючи індекс рекласифікації і надаючи додаткову інформацію про перебіг фіброзу й ремоделювання міокарда. У порівнянні з галектином-3, який також вважається маркером фіброзу, sST2 частіше виявлявся кращим предиктором серцево-судинної смертності, що, ймовірно, пов’язано з різними біологічними етапами і механізмами ремоделювання.

Крім прогностичної ролі, sST2 може впливати на підбір терапії. Підвищені рівні ідентифікують пацієнтів, що отримують більше користі від високих доз β-блокаторів та антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів. Лікування препаратами, які впливають на нейрогуморальну активацію та ремоделювання, зокрема валсартаном і сакубітрил/валсартаном, також асоціюється зі зниженням динаміки sST2, що корелює з клінічним поліпшенням і зворотним ремоделюванням серця. Для прогнозування останнього навіть створено спеціальну шкалу ST2-R2.

У практичній площині sST2 розглядають як біомаркер, який може диференціювати ступінь тяжкості декомпенсації. Концентрації нижче 35 нг/мл свідчать про низьку ймовірність декомпенсації, показники в діапазоні 35–70 нг/мл вказують на помірний ризик, а перевищення рівня 70 нг/мл асоціюється з високим ризиком смерті та потребує госпіталізації й інтенсивної терапії. Водночас слід зауважити, що оптимальні порогові значення залишаються дискусійними та можуть відрізнятися залежно від статі й особливостей популяції [5, 10].

Попри значний прогностичний потенціал, sST2 ще не набув широкого рутинного використання. Його вимірювання включалися до окремих клінічних рекомендацій як додатковий інструмент стратифікації ризику, проте наразі європейські стандарти не передбачають його регулярного застосування. Це зумовлено тим, що маркер не є кардіоспецифічним, має мультиорганне походження та потребує чіткішої стандартизації. У перспективі подальші дослідження мають уточнити оптимальні пороги, визначити вплив сучасних терапевтичних стратегій, зокрема інгібіторів SGLT2 і верицигуату, та оцінити його інтеграцію в багатокомпонентні біомаркерні панелі.

2.4. Галектин-3 (Galectin-3): роль у ремоделюванні та клінічне значення

Галектин-3 (Galectin-3, Gal-3) належить до сімейства лектинів типу химер і є універсальним білком, який бере активну участь у регуляції широкого спектра фізіологічних і патологічних процесів. Його функції охоплюють контроль клітинного росту, адгезії, апоптозу та перебіг запальних реакцій. У серцево-судинній системі цей білок має особливе значення, оскільки він тісно пов'язаний із формуванням фіброзу, розвитком атеросклеротичних змін та прогресуванням серцевої недостатності.

Однією з ключових ролей Галектину-3 є його вплив на процеси запалення та фіброзоутворення. При пошкодженні серцевого м'яза, яке може мати як гострий, так і хронічний характер, активується вроджена імунна відповідь. Імунні клітини продукують прозапальні цитокіни, які стимулюють фібробласти та сприяють їх перетворенню у міофібробласти. Останні починають інтенсивно синтезувати колаген, що призводить до надмірного відкладення міжклітинного матриксу і розвитку кардіального фіброзу. Галектин-3 активно стимулює цей процес, запускаючи каскад профібротичних сигналів і підтримуючи проліферацію клітин сполучної тканини. Крім того, він регулює функціональну активність макрофагів, які беруть участь у розщепленні та утилізації апоптичних клітин і клітинного детриту, що також підтримує формування хронічного фіброзного середовища в серці [2, 7].

Важливим аспектом вивчення Галектину-3 є його участь у процесах ремоделювання шлуночків. Експериментальні дослідження на тваринах продемонстрували, що екзогенне введення Gal-3 може провокувати розвиток серцевої дисфункції та структурні зміни в міокарді, тоді як відсутність цього білка або його фармакологічне пригнічення зменшує ступінь запалення й фіброзу. Це свідчить про те, що Gal-3 не лише є

маркером патологічних змін, а й виконує причинну роль у прогресуванні серцево-судинної патології.

У здоровому серці рівень Галектину-3 є низьким, однак при ушкодженні міокарда його експресія зростає. Особливо інтенсивно цей білок продукують макрофаги М2-фенотипу, які відповідають за запуск і підтримку процесів фіброзоутворення. Проте слід наголосити, що Gal-3 не є кардіоспецифічним, оскільки він синтезується також у нирках, легенях, молочних залозах та інших органах. Це створює певні труднощі для інтерпретації його рівнів у плазмі крові, оскільки підвищення концентрації може відображати як серцеві, так і позасерцеві процеси [5, 7].

Клінічне значення Галектину-3 полягає насамперед у його прогностичній цінності. Як діагностичний маркер він використовується обмежено, адже хоча його рівні вищі у хворих на серцеву недостатність порівняно зі здоровими людьми, діагностична точність поступається натрійуретичним пептидам, зокрема NT-proBNP. Водночас виявлено, що концентрація Gal-3 чітко корелює зі ступенем тяжкості захворювання за класифікацією NYHA, що дозволяє застосовувати його як додатковий показник для стратифікації стадій серцевої недостатності.

Набагато більше клінічне значення має прогностична роль Gal-3. Цей білок визнаний незалежним предиктором несприятливого перебігу серцевої недостатності як у гострій, так і у хронічній формах. При гострій серцевій недостатності підвищений рівень Gal-3 (більше 16,5–17,8 нг/мл) асоціюється з високою ймовірністю смертності та повторних госпіталізацій. Мета-аналізи підтвердили, що його концентрація має високу прогностичну значущість у довгостроковій перспективі. При хронічній серцевій недостатності Gal-3 виступає важливим показником ризику ремоделювання шлуночків і прогресування фіброзу, а його підвищені значення пов’язані зі зростанням ризику загальної та серцево-судинної смертності. Особливо цінним цей маркер виявився у пацієнтів із серцевою недостатністю зі

збереженою фракцією викиду, де його прогностична точність перевищує інші групи пацієнтів [2, 4].

Велике значення має не лише одноразове, а й серійне визначення Gal-3 у динаміці. Дослідження довели, що підвищення його рівня з часом є більш інформативним показником, ніж разове вимірювання, оскільки воно дозволяє точніше оцінити ризик госпіталізацій і швидкість прогресування серцевої недостатності.

Рівень Галектину-3 залежить від низки факторів, зокрема віку та статі (у жінок він вищий і з віком зростає), наявності ниркової дисфункції, хронічних запальних процесів і цукрового діабету. Це ще раз підкреслює, що Gal-3 не є строго специфічним для серцевої патології, а його підвищення може бути наслідком системних процесів.

У порівнянні з іншими біомаркерами Gal-3 має як переваги, так і обмеження. У діагностиці серцевої недостатності він поступається NT-proBNP, проте у прогнозуванні короткострокових подій, зокрема протягом перших 60 днів після епізоду гострої СН, його інформативність є вищою. При хронічній формі СН маркер sST2 продемонстрував кращі результати у довгостроковому прогнозуванні смертності, однак Gal-3 краще відображає ранні етапи фіброзоутворення, що робить його перспективним для ранньої стратифікації ризику.

Європейські та американські клінічні настанови рекомендують враховувати Gal-3 у комплексній оцінці пацієнтів із серцевою недостатністю, однак його рівень рекомендації оцінюється як IIb. Це означає, що маркер не застосовується рутинно, а його прогностична модель є неповною без комбінованого використання з іншими показниками. Найбільш перспективним вважається поєднання Gal-3 із NT-proBNP та sST2, що дозволяє отримати більш точну клінічну картину [3].

Сучасні дослідження активно з’ясовують, чи є Галектин-3 лише відображенням патологічних процесів, чи він виступає безпосереднім

причинним фактором їхнього розвитку. Це питання має велике значення для створення нових терапевтичних стратегій. Уже сьогодні тривають спроби розробки анти-Gal-3 терапій, які потенційно можуть знайти застосування не лише в кардіології, а й у лікуванні інших фібротичних захворювань.

2.5. Копептин (coperptin): діагностичні й прогностичні аспекти

Копептин є С-кінцевим фрагментом пептиду-попередника аргінін-вазопресину (АВП), що синтезується у гіпоталамічних нейронах і вивільняється із задньої частки гіпофіза одночасно з вазопресином у відповідь на осмотичні, гемодинамічні та стресові стимули. Якщо сам вазопресин є нестабільною молекулою з коротким періодом напіврозпаду, то копептин характеризується високою стабільністю у плазмі крові та легкістю лабораторного визначення за допомогою сучасних імуноаналізів. Завдяки цим властивостям він розглядається як надійний сурогатний маркер активації вазопресинової системи, що має суттєве значення в діагностиці та прогнозуванні перебігу серцево-судинних захворювань.

Синтез копептину нерозривно пов’язаний з метаболізмом АВП. Попередник цього гормону, пре-про-вазопресин, у процесі транспортування до гіпофіза розщеплюється на три складові – аргінін-вазопресин, нейрофізин II та копептин, які виділяються у кров одночасно. Біологічна дія АВП реалізується через активацію V1- і V2-рецепторів: перші спричиняють вазоконстрикцію і збільшують післянавантаження на серце, тоді як другі стимулюють реабсорбцію води у ниркових канальцях, посилюючи переднавантаження. У випадку серцевої недостатності така активність вазопресину набуває патологічного характеру, сприяючи затримці рідини та підвищенню системного судинного опору. Саме тому стабільний і добре вимірюваний копептин набув особливого значення як зручний показник ступеня активації вазопресинової системи [8, 11].

Особливо активно вивчається роль копептину у діагностиці гострого інфаркту міокарда. На відміну від серцевих тропонінів, які починають зростати лише через кілька годин після виникнення ішемії, копептин підвищується практично одразу, досягаючи піку протягом перших годин і повертаючись до норми протягом 10 годин. Це стало підґрунтям для

створення так званої стратегії "подвійного маркера", яка базується на одночасному визначенні тропоніну та копептину. Якщо обидва показники виявляються негативними вже на момент госпіталізації, інфаркт міокарда можна з високою точністю виключити, що знайшло відображення у сучасних клінічних настановах. І хоча з появою високочутливих тропонінів додаткова діагностична цінність копептину зменшилася, він і надалі розглядається як корисний маркер для пришвидшеної діагностики гострих коронарних синдромів [2, 5].

Важливим є й прогностичне значення копептину. У пацієнтів із серцевою недостатністю підвищені його рівні асоціюються з підвищеною смертністю, більшою ймовірністю повторних госпіталізацій та розвитком несприятливих ускладнень. При гострій серцевій недостатності високий рівень копептину на момент надходження в стаціонар є предиктором короткострокової смертності, тоді як у випадку хронічної недостатності цей показник корелює зі зростанням як загальної, так і серцево-судинної летальності. В окремих дослідженнях його прогностична сила навіть перевищувала значення традиційних маркерів, таких як BNP, а поєднання визначення копептину з натрійуретичними пептидами дозволяє точніше оцінювати ризики та проводити стратифікацію пацієнтів.

Значну увагу копептин привернув і в контексті прогнозування наслідків гострого інфаркту міокарда та інсульту. При ішемічному й геморагічному інсульті його підвищення розглядається як незалежний предиктор несприятливих наслідків і смертності. Додавання копептину до клінічних шкал, таких як NIHSS, значно підвищує точність оцінки прогнозу відновлення пацієнтів [5, 11].

Окремий напрям досліджень стосується дитячої кардіології. У дітей копептин виявив кореляцію з тяжкістю серцевої недостатності, рівнем BNP та функціональним класом за шкалами Ross і NYHA. Його висока прогностична цінність підтверджена при дилатаційній та рестриктивній

кардіоміопатії, тоді як при гіпертрофічній формах ця асоціація є менш вираженою.

Попри численні переваги, використання копептину має й певні обмеження. Він не є специфічним біомаркером кардіологічних захворювань, оскільки відображає рівень ендогенного стресу та може зростати при сепсисі, нирковій недостатності, системних інфекціях, тяжких травмах та інших патологічних станах. Це ускладнює інтерпретацію результатів та вимагає комплексної оцінки у поєднанні з іншими маркерами. Крім того, невизначеною залишається його роль у підборі терапії та моніторингу ефективності лікування, оскільки результати досліджень у цьому напрямку є суперечливими.

РОЗДІЛ ІІІ. ВПЛИВ КОМОРБІДНИХ СТАНІВ НА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ ТА СТУПІНЬ ТЯЖКОСТІ СН.

3.1. Ниркова дисфункція та кардіоренальний синдром: модифікація маркерних профілів

Взаємозв’язок між серцевою недостатністю (СН) та нирковою дисфункцією є одним із ключових феноменів сучасної кардіології та нефрології. Цей зв'язок має двонаправлений характер і визначає перебіг захворювання, його клінічні прояви та кінцевий прогноз для пацієнта. Саме тому у медичній літературі та клінічній практиці сформувалося окреме поняття — кардіоренальний синдром, що підкреслює інтегрованість ураження серця і нирок у межах єдиного патологічного континууму.

Ниркова дисфункція вважається однією з найбільш поширених та клінічно значущих коморбідностей у пацієнтів із серцевою недостатністю. Вона спостерігається як у хворих зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (HFrEF), так і у пацієнтів із збереженою фракцією викиду (HFpEF). При цьому наявність порушень функції нирок асоціюється з істотно гіршим прогнозом, підвищеною частотою госпіталізацій, прискореною прогресією захворювання та підвищеною смертністю. Важливо підкреслити, що цей вплив не обмежується лише механічним погіршенням фільтраційної здатності нирок, а охоплює широкий спектр змін, які безпосередньо модифікують клініко-лабораторні показники та ускладнюють їхню інтерпретацію в повсякденній практиці [1, 14].

Патофізіологічні механізми кардіоренального синдрому. Розвиток кардіоренального синдрому зумовлений низкою взаємопов’язаних процесів, серед яких провідну роль відіграють гемодинамічні зміни, нейрогормональна активація та системне запалення.

Гемодинамічні порушення формують основу патогенезу. Зниження серцевого викиду, яке характерне для серцевої недостатності, призводить до зменшення перфузії нирок і, як наслідок, до зниження швидкості

клубочкової фільтрації. Додатковим чинником стає підвищення венозного тиску, що викликає застій у ниркових венах і формує феномен ниркової конгестії. Ці два фактори у комплексі є рушійною силою прогресування ниркової дисфункції [6, 10].

Значну роль відіграє нейрогормональна активація. У відповідь на зниження серцевого викиду активується симпатична нервова система та ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС). Ці механізми, які спочатку мають компенсаторний характер, з часом набувають патологічного значення. Вони призводять до посиленої реабсорбції натрію і води, збільшення об’єму циркулюючої крові та подальшого навантаження на серце. Паралельно стимулюється вивільнення вазопресину, що додатково підсилює реабсорбцію сечовини в канальцях через активацію транспортерів UT-A1/3. У результаті формується порочне коло, у якому серцева дисфункція поглиблює ниркову, а ниркова дисфункція — серцеву.

Важливим патогенетичним компонентом є системне запалення та оксидативний стрес. Серцева недостатність супроводжується підвищеною продукцією прозапальних цитокінів, активацією ендотеліальних клітин, дисбалансом про- та антиоксидантних систем. Це спричиняє пошкодження ендотелію, зниження біодоступності оксиду азоту, підвищення судинного тонусу та ішемію тканин. На рівні нирок ці процеси посилюють пошкодження канальців і поглиблюють їх функціональну недостатність.

Кардіоренальний синдром є складним багатофакторним явищем, у якому переплітаються порушення кровообігу, нейрогормональні зрушення та запально-оксидативні механізми, що разом створюють єдиний патогенетичний ланцюг [9, 10].

Модифікація традиційних та нових біомаркерів при нирковій дисфункції. Ниркова дисфункція має значний вплив на інтерпретацію лабораторних показників, які застосовуються для діагностики та прогнозування серцевої недостатності. Це стосується як традиційних

біохімічних маркерів, так і нових, що дозволяють більш точно оцінити стан пацієнта.

Класичними показниками функції нирок є рівні сечовини та креатиніну, а також їх співвідношення (BUN/Cr). На відміну від абсолютних значень, співвідношення BUN/Cr виявляється більш чутливим індикатором порушення ниркової перфузії та нейрогормональної активації. В умовах серцевої недостатності підвищення цього показника нерідко є маркером ренальної гіпоперфузії, що виникає через активацію РААС і СНС, які стимулюють реабсорбцію сечовини, тоді як екскреція креатиніну залишається відносно стабільною. У клінічних дослідженнях підвищений індекс BUN/Cr продемонстрував незалежну асоціацію з високим ризиком смерті та несприятливими подіями у пацієнтів як із гострою, так і з хронічною серцевою недостатністю. При цьому виявлені різні типи залежності: у вигляді U-подібної або L-подібної кривої, що свідчить про складність і неоднозначність цього маркера, але водночас і про його значний прогностичний потенціал [6, 14].

У клінічній практиці дедалі більше уваги приділяється новим маркерам тубулярного пошкодження, які дозволяють оцінити стан канальцевого апарату нирок. Серед них ключовими є NGAL (ліпокалін, асоційований з нейтрофільними желатиназами), KIM-1 (молекула пошкодження нирок-1) та NAG (N-ацетил-β-d-глюкозамінідаза). Їх підвищення відображає ішемічне чи запальне пошкодження тубулярних клітин, яке часто супроводжує серцеву недостатність. NGAL, зокрема, виявився потужним предиктором смертності, який навіть перевищував прогностичну цінність швидкості клубочкової фільтрації та рівня цистатину С.

Окрему увагу привертає цистатин С — низькомолекулярний білок, який є ендогенним інгібітором цистеїнових протеїназ. Він рівномірно продукується клітинами організму, вільно фільтрується в клубочках і не

залежить від м’язової маси, що робить його більш точним маркером ниркової функції, ніж креатинін. Численні клінічні дослідження підтвердили його високу прогностичну цінність у пацієнтів із серцевою недостатністю, зокрема в прогнозуванні смертності та повторних госпіталізацій [14].

Важливим аспектом є те, що ниркова дисфункція здатна змінювати рівні кардіоспецифічних маркерів, які традиційно використовуються для оцінки перебігу серцевої недостатності. Наприклад, рівні натрійуретичних пептидів (BNP і NT-proBNP), що є золотим стандартом у діагностиці СН, підвищуються не лише через перевантаження серця, а й унаслідок зниження ниркової екскреції. Це знижує їхню діагностичну специфічність у пацієнтів із хронічною хворобою нирок. Подібна ситуація спостерігається й для маркерів фіброзу та запалення, таких як sST2, галектин-3, GDF-15, а також для серцевих тропонінів, концентрація яких може бути підвищеною у хворих із ХХН навіть за відсутності гострого ушкодження міокарда.

Ниркова дисфункція є не просто супутнім станом, а критичним модифікатором перебігу серцевої недостатності. Вона ускладнює клінічну інтерпретацію традиційних лабораторних показників, змінює їх прогностичну цінність та зумовлює необхідність застосування нових біомаркерів. Комплексний підхід, який включає як класичні показники функції нирок, так і сучасні маркери тубулярного пошкодження та системного запалення, дозволяє більш точно стратифікувати ризик, прогнозувати перебіг захворювання та оптимізувати лікувальну тактику. З урахуванням тісного переплетення патологічних процесів у серці та нирках стає очевидним, що пацієнти з серцевою недостатністю повинні розглядатися крізь призму кардіоренального континууму, що забезпечує більш персоналізований та ефективний підхід до їхнього ведення [6].

3.2. Цукровий діабет та метаболічні порушення. Вплив на біомаркери та прогноз

Цукровий діабет та пов’язані з ним метаболічні порушення розглядаються як одні з найважливіших коморбідних станів при серцевій

недостатності, які суттєво впливають як на перебіг хвороби, так і на її прогноз. Вони формують складну патофізіологічну картину, яка проявляється не лише порушенням обмінних процесів, але й змінами у функціонуванні серцево-судинної системи, нирок, а також у біохімічних та біомаркерних профілях пацієнтів.

Одним із ключових аспектів є субклінічне пошкодження міокарда, що виникає на тлі цукрового діабету другого типу. Навіть у пацієнтів без виражених симптомів серцевої патології можна виявити дисфункцію лівого шлуночка, яка з часом прогресує і стає предиктором розвитку серцевої недостатності. Гіперглікемія, що зберігається тривалий час, спричиняє глікозилювання білків, активацію окислювального стресу та розвиток мікросудинних уражень, що безпосередньо впливає на скоротливу здатність міокарда. Крім того, рівень глюкози натще виступає важливим показником, який корелює з ризиком виникнення серцевої недостатності у довгостроковій перспективі, що підкреслює значення моніторингу цього параметра в клінічній практиці [1, 6].

Особливої уваги заслуговує зв’язок цукрового діабету з біомаркерами серцевої недостатності. У пацієнтів з гіперглікемією та підвищеними концентраціями натрійуретичних пептидів, зокрема NT-proBNP, ризик розвитку серцевих подій значно зростає навіть за відсутності діагностованої серцевої патології. Це визначає потребу у більш агресивному та ранньому застосуванні базових препаратів для лікування серцевої недостатності, таких як бета-блокатори чи інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Таким чином, біомаркери стають не лише діагностичними, але й терапевтичними орієнтирами у веденні таких пацієнтів. Крім натрійуретичних пептидів, значення мають й інші маркери — від показників ураження нирок (креатинін, ШКФ, NGAL, KIM-1) до маркерів ушкодження міокарда та його фіброзу (високочутливі тропоніни, sST2, GDF-15). Метаболічні порушення, властиві діабету, можуть

модифікувати їх рівні та інтерпретацію, ускладнюючи діагностичний процес.

Окремо варто підкреслити взаємозв’язок цукрового діабету з розвитком кардіоренального синдрому. Порушення функції нирок при діабеті зумовлене як гіперглікемією та гломерулярною гіперфільтрацією, так і прогресуючим фіброзом та запальними процесами. Поєднання ураження нирок і серцевої недостатності створює особливо несприятливий клінічний сценарій, що асоціюється з високим ризиком раптової серцевої смерті, особливо у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда [2, 5].

З точки зору терапії останніми роками відбулися суттєві зрушення. Найбільш революційною групою препаратів стали інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 (ІНГЛТ2), які довели здатність знижувати ризик серцево-судинної смерті та госпіталізацій з приводу серцевої недостатності як у пацієнтів із цукровим діабетом, так і без нього. Дапагліфлозин та емпагліфлозин показали ефективність у пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду незалежно від діабетичного статусу, тоді як емпагліфлозин також продемонстрував ниркові переваги у пацієнтів із різним рівнем функції нирок. Важливим є й те, що сучасні рекомендації Європейського товариства кардіологів відносять ІНГЛТ2 до препаратів першої лінії при лікуванні пацієнтів із діабетом та серцевою недостатністю.

Інші цукрознижувальні препарати показали різні результати. Так, інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4), зокрема лінагліптин та сітагліптин, не продемонстрували значного впливу на зниження серцево-судинних подій, хоча й залишаються безпечними з точки зору ризику погіршення перебігу серцевої недостатності. Тіазолідиндіони, навпаки, в окремих випадках можуть погіршувати перебіг хвороби через ризик затримки рідини та набряків, тому їх застосування у пацієнтів із серцевою недостатністю обмежене.

Важливу роль відіграє також базисна терапія серцевої недостатності — інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину та бета-блокатори, які у пацієнтів із цукровим діабетом не лише знижують ризик прогресування серцево-судинних ускладнень, але й покращують чутливість міокарда до лікування. Інсулінотерапія залишається необхідною для багатьох хворих, однак її вплив на прогноз пацієнтів із серцевою недостатністю досі досліджується, зокрема у контексті пацієнтів зі збереженою фракцією викиду [3, 12].

Не менш значущим є врахування індивідуальних характеристик пацієнтів. Відомо, що існують расові та етнічні відмінності у поширеності та клінічних наслідках діабету, що повинно враховуватися при розробці стратегій ведення хворих. На міжнародному рівні велике значення мають сучасні клінічні рекомендації — зокрема, настанови Європейського товариства кардіологів 2019 року щодо ведення пацієнтів із діабетом, предіабетом та серцево-судинними захворюваннями, які було розроблено у співпраці з Європейською асоціацією з вивчення діабету.

Цукровий діабет та метаболічні порушення формують складний патогенетичний комплекс, який суттєво впливає на біомаркери, прогноз та лікувальну тактику при серцевій недостатності. Їх наявність вимагає персоналізованого підходу до ведення пацієнтів із застосуванням сучасних препаратів, зокрема ІНГЛТ2, а також комплексного контролю за біомаркерами, функцією нирок і серця. Це дозволяє не лише покращити прогноз, а й оптимізувати якість життя хворих, зменшуючи частоту госпіталізацій і ризик серцево-судинної смерті [10].

3.3. Фібриляція передсердь: особливості інтерпретації лабораторних показників

Фібриляція передсердь є найбільш поширеною формою порушення серцевого ритму, і саме вона часто супроводжує перебіг серцевої недостатності. Поєднання цих двох станів значно ускладнює діагностику, лікування та прогнозування захворювання. Важливо підкреслити, що вони не просто співіснують, а взаємно впливають один на одного. Серцева недостатність створює сприятливі умови для розвитку аритмії, зокрема за рахунок підвищеного тиску у передсердях, їхнього розширення та структурного ремоделювання. Водночас сама фібриляція передсердь, позбавляючи серце координованих скорочень, погіршує наповнення шлуночків і зменшує серцевий викид, що додатково підсилює прояви недостатності кровообігу. Обидва стани мають і спільні механізми розвитку — активацію нейрогормональних систем та системне запалення, що формує своєрідне замкнене коло патогенезу. У таких умовах оцінка лабораторних показників стає надзвичайно складною, адже їхні значення залежать одночасно і від серцевої недостатності, і від супутньої аритмії [4, 8].

Найбільш показовими у цьому контексті є натрійуретичні пептиди (BNP та NT-proBNP). Відомо, що сама фібриляція передсердь може бути незалежним чинником підвищення їх рівнів навіть у тих випадках, коли відсутні явні клінічні чи структурні ознаки серцевої недостатності. Це пояснюється підвищеним тиском у передсердях, відсутністю їх узгоджених скорочень та часто супутньою тахісистолією. Як наслідок, специфічність натрійуретичних пептидів у діагностиці СН при ФП знижується, і для клінічної практики необхідно застосовувати вищі діагностичні пороги. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (2021) прямо зазначено, що для підтвердження гострої серцевої недостатності у пацієнтів із ФП варто орієнтуватися на підвищені рівні NT-proBNP. Великі дослідження, зокрема BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure),

підтверджують: аритмія знижує діагностичну точність цих маркерів. Однак навіть за такої ситуації низькі значення BNP чи NT-proBNP зберігають високу негативну прогностичну цінність і дозволяють з великою впевненістю виключати СН. Водночас підвищені їх рівні залишаються важливими предикторами несприятливого прогнозу незалежно від наявності фібриляції передсердь [5, 12].

Не менш показовим прикладом є серцеві тропоніни (hs-cTnI та hs-cTnT). При фібриляції передсердь, особливо у випадку високої частоти шлуночкових скорочень, вони можуть підвищуватися через ішемію міокарда на рівні субендокардію, яка виникає внаслідок невідповідності між потребою серця в кисні та його доставкою. Це створює серйозні діагностичні труднощі, адже підвищений тропонін може бути наслідком як тахіаритмії, так і гострого коронарного синдрому, який нерідко стає тригером декомпенсації серцевої недостатності.

Особливу увагу привертають маркери запалення. Високочутливий С-реактивний білок (hsCRP) є типовим прикладом: його рівень зростає не лише при СН, а й при фібриляції передсердь, що підтверджує спільність запальних механізмів цих патологій. Тому інтерпретувати hsCRP як ізольований маркер серцевої недостатності складно, адже його підвищення може відображати системний запальний фон, характерний для обох станів.

Окрему групу становлять маркери фіброзу та ремоделювання міокарда. Зокрема, рівень розчинного рецептора до інтерлейкіну-33 (sST2) виявився незалежно пов’язаним із наявністю ФП у пацієнтів із СН, відображаючи глибші структурні зміни у передсердях. Інший маркер — галектин-3 — хоча й не демонструє прямої залежності від аритмії, проте у численних дослідженнях він враховується як поправковий фактор при оцінці прогнозу, що свідчить про його клінічну вагомість у пацієнтів з коморбідним перебігом [6, 13].

Не менш перспективним напрямом є вивчення копептину — маркера стресу та активації аргінін-вазопресинової системи. Хоча прямих даних про його зміну при ФП у пацієнтів із серцевою недостатністю наразі немає, можна припустити, що аритмія як додатковий гемодинамічний стресовий чинник здатна впливати на його рівень. Це відкриває нові можливості для майбутніх досліджень.

Окремо варто зупинитися на терапевтичних стратегіях, адже лікування також впливає на лабораторні показники. Для пацієнтів із хронічною фібриляцією передсердь та серцевою недостатністю обов'язковою є антикоагулянтна терапія, яка знижує ризик тромбоемболій. Її призначення базується на шкалі CHA_2DS_2-VASc, а прямі оральні антикоагулянти мають переваги над варфарином завдяки більшій безпеці й прогнозованості ефекту. В окремих випадках, наприклад при серцевому амілоїдозі з ФП, антикоагуляція потрібна навіть незалежно від отриманого бала за шкалою ризику, що підкреслює важливість індивідуалізованого підходу [11].

Ще одним ключовим питанням є контроль ритму та частоти серцевих скорочень. Вибір стратегії залежить від симптомів та загального стану пацієнта. У сучасній практиці дедалі більше значення має катетерна абляція, яка покращує якість життя та зменшує прояви хвороби. У випадках, коли контроль ритму неможливий, а частота серцевих скорочень залишається високою, може виконуватися абляція атріовентрикулярного вузла з імплантацією пристрою для ресинхронізуючої терапії, що сприяє кращій гемодинаміці та впливає на профіль біомаркерів.

Таким чином, фібриляція передсердь є важливим модифікуючим фактором лабораторних показників у пацієнтів із серцевою недостатністю. Вона призводить до підвищення натрійуретичних пептидів і тропонінів, впливає на маркери запалення та фіброзу, а також ускладнює інтерпретацію результатів. Тому для правильної діагностики, оцінки ризику та вибору

терапії необхідний комплексний підхід, що враховує наявність і характер аритмії. Це дозволяє уникнути діагностичних помилок і забезпечує більш точне прогнозування клінічних наслідків, що є пріоритетним завданням сучасної кардіології [13].

3.4. Різні форми кардіоміопатій. Варіабельність лабораторних фенотипів

Різні форми кардіоміопатій, незважаючи на їхню значну етіологічну та патофізіологічну різноманітність, мають спільний кінцевий клінічний прояв у вигляді синдрому серцевої недостатності (СН). Проте шляхи, що ведуть до розвитку цього стану, можуть включати пошкодження міоцитів, патологічну гіпертрофію, прогресуючий фіброз чи інфільтративні процеси. Такі механізми формують різні варіанти перебігу та прогнозу, а також визначають особливості лабораторних фенотипів, які відображають специфіку захворювання. У сучасній кардіології лабораторний профіль пацієнта з кардіоміопатією розглядається як важливий діагностичний і прогностичний інструмент, що дозволяє проводити більш точну стратифікацію ризику та обирати персоналізовану тактику лікування.

Особливу цінність має мультимаркерний підхід, що включає одночасну оцінку різних патофізіологічних осей – від маркерів міокардіального стресу та пошкодження, до показників запалення, фіброзу та нейрогормональної активації. Така стратегія дозволяє створити інтегральну картину стану пацієнта і врахувати не лише клінічні, а й біохімічні особливості конкретного фенотипу захворювання [11, 13].

Загальні патофізіологічні шляхи розвитку СН при кардіоміопатіях включають кілька ключових компонентів. Насамперед важливим є міокардіальне пошкодження та стрес, які відображаються у підвищенні рівнів високочутливих серцевих тропонінів (hs-cTnI/T). Їхній вміст у крові може бути підвищеним навіть за відсутності гострої ішемії, що пояснюється хронічним підвищеним напруженням стінки міокарда, гіпоперфузією, активацією апоптозу та запалення. При дилатаційній кардіоміопатії (ДКМП), що супроводжується зниженням фракції викиду, концентрація тропоніну відображає тяжкість перебігу та прогноз. Іншим класичним маркером є натрійуретичні пептиди (BNP, NT-proBNP), що секретуються у відповідь на розтягнення стінок серця. Вони є незамінними для діагностики

СН, проте рівні цих пептидів можуть значно варіювати залежно від типу кардіоміопатії. Зокрема, при амілоїдозі серця їхня концентрація непропорційно висока, що зумовлено вираженим рестриктивним характером гемодинаміки.

Важливу роль у патогенезі відіграють процеси запалення та фіброзу, які відображаються у змінах рівнів hsCRP, sST2, галектину-3 та GDF-15. Підвищення цих показників сигналізує про активацію імунних реакцій та ремоделювання міокарда. Наприклад, sST2 та галектин-3 є надійними предикторами несприятливого перебігу СН зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ), що характерна для гіпертрофічної та рестриктивної кардіоміопатії. Окрему роль відіграє дисбаланс між металопротеїназами (MMPs), що руйнують позаклітинний матрикс, та їх інгібіторами (TIMPs). При ГКМП спостерігається характерне підвищення TIMP-2 у пацієнтів із систолічною дисфункцією, що вказує на специфічні механізми ремоделювання [8, 12].

Ще однією ключовою віссю є нейрогормональна активація. Копептин, який є стабільним маркером активності аргінін-вазопресинової системи, відображає стресові реакції серцево-судинної системи. Його рівні тісно пов’язані з тяжкістю перебігу СН, а прогностична цінність залежить від типу кардіоміопатії. Наприклад, у дітей копептин був більш точним предиктором несприятливих подій при дилатаційній та рестриктивній формах, ніж при гіпертрофічній чи некомпактній кардіоміопатії.

Кожна форма кардіоміопатії має свої специфічні лабораторні фенотипи. Амілоїдоз серця, що належить до інфільтративних КМП, демонструє найбільш виразні біохімічні відмінності. Для підтвердження діагнозу проводиться скринінг на моноклональні легкі ланцюги, імунофіксаційна електрофореза та визначення вільних ланцюгів у сироватці. За відсутності моноклональних білків діагноз ATTR-амілоїдозу може бути підтверджений сцинтиграфією з технецієм-пірофосфатом, а

подальше генетичне тестування дозволяє диференціювати спадкові та спорадичні форми. Лабораторний фенотип амілоїдозу включає непропорційно високі рівні натрійуретичних пептидів і тропоніну, що свідчить про тяжке ураження міокарда [3, 12].

Дилатаційна та гіпертрофічна кардіоміопатії мають свої характерні біомолекулярні риси. ДКМП часто пов’язана з мутаціями в генах, що кодують білки цитоскелету, тоді як ГКМП здебільшого має саркомерну генетичну основу. Відмінності простежуються також у профілях фіброзу, нейрогормональної активації та експресії мікроРНК, які по-різному відображають СН зі зниженою та збереженою фракцією викиду.

До окремої групи відносять спеціалізовані кардіоміопатії. Кардіоміопатія, спричинена протипухлинною терапією, характеризується раннім підвищенням рівнів тропоніну, що передує зниженню скоротливості та має значення для моніторингу кардіотоксичності. Перипартальна кардіоміопатія поєднує генетичну схильність та гормонально-метаболічні механізми, зокрема утворення токсичних фрагментів пролактину. Це відкриває перспективи для таргетної терапії, наприклад, застосування бромокриптину [4, 5].

Лабораторний фенотип пацієнта з кардіоміопатією відображає складні взаємодії патогенетичних механізмів. Жоден окремий біомаркер не здатен повністю охарактеризувати стан хворого, тому найбільш ефективним є використання мультимаркерних стратегій. Сучасні інструменти, як-от Barcelona Bio-HF calculator, інтегрують декілька показників (NT-proBNP, hs-TnT, sST2) та дозволяють прогнозувати перебіг захворювання з високою точністю. Варіабельність лабораторних фенотипів не лише відображає гетерогенність кардіоміопатій, але й визначає можливість персоналізованого підходу до діагностики, прогнозування та лікування цих складних і потенційно фатальних станів.

РОЗДІЛ IV. ІНТЕГРАЦІЯ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ ТА МАЙБУТНІ ПЕРСПЕКТИВИ

4.1. Використання біомаркерів для моніторингу та корекції медикаментозної терапії

Застосування біомаркерів у клінічній практиці посідає провідне місце в сучасній кардіології, оскільки саме вони дають змогу не лише своєчасно діагностувати серцеву недостатність та визначати її ступінь тяжкості, а й прогнозувати перебіг захворювання та коригувати терапевтичну стратегію з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта. Біомаркери відображають широкий спектр патофізіологічних процесів, характерних для серцевої недостатності, включаючи нейрогормональну активацію, структурне ураження та ремоделювання міокарда, розвиток запалення й фіброзу, а також порушення функції нирок. Такий багатогранний підхід створює умови для розвитку персоналізованої медицини, коли вибір лікувальної тактики базується не лише на клінічній симптоматиці, а й на специфічному біологічному профілі хворого.

Серед усіх біомаркерів найбільш вивченими й затребуваними залишаються натрійуретичні пептиди, зокрема BNP та його неактивний попередник NT-proBNP. Вони визнані золотим стандартом у діагностиці серцевої недостатності та стратифікації ризиків. У низці клінічних досліджень оцінювалася можливість використання цих маркерів як орієнтира для титрування терапії [8, 14]. Частина робіт продемонструвала зменшення частоти повторних госпіталізацій при такій стратегії, проте великі рандомізовані випробування не підтвердили істотної користі рутинного застосування цього підходу. Важливим аспектом у сучасній практиці є інтерпретація результатів у пацієнтів, які отримують терапію інгібіторами рецепторів ангіотензину-неприлізину, оскільки сакубітрил

підвищує рівень BNP за рахунок гальмування його деградації, тоді як NT-proBNP залишається більш точним індикатором ефективності лікування.

Важливу роль у прогнозуванні перебігу серцевої недостатності відіграють високочутливі серцеві тропоніни, які відображають ступінь пошкодження міокарда та прогресуюче ремоделювання шлуночків. У хронічній фазі поступове зростання їхнього рівня сигналізує про несприятливу динаміку захворювання, а різке підвищення під час госпіталізації з приводу гострої декомпенсації асоціюється з високим ризиком ускладнень та смертності. Окремі види терапії, зокрема сакубітрил/валсартан, здатні знижувати концентрацію тропонінів, що вказує на їхнє значення як динамічного маркера відповіді на лікування.

Не менш перспективними у практиці є біомаркери, що відображають процеси фіброзу та запалення. Розчинна форма рецептора ST2 демонструє тенденцію до зниження у відповідь на терапію бета-блокаторами та антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів, підтверджуючи свою роль у моніторингу ремоделювання міокарда. Галектин-3 також асоціюється з підвищеним ризиком смертності та фіброзу, проте поки що не має широкого застосування для підбору терапії. Додатково вивчається значення GDF-15 як інтегративного маркера запальних і стресових реакцій, тоді як hsCRP може розглядатися як індикатор системного хронічного запалення, що посилює перебіг серцевої недостатності [4, 10].

Оцінка ниркової функції є невід’ємною частиною ведення хворих, оскільки ниркові порушення тісно пов’язані з прогнозом. Просте співвідношення сечовини до креатиніну дає змогу оцінити стан ниркової перфузії та вираженість нейрогормональної активації. Значну увагу привертає копептин, який є стабільним маркером активації вазопресинової системи і може застосовуватися для оцінки доцільності використання антагоністів вазопресину. Важливим додатковим індикатором є вуглеводний антиген 125, рівень якого корелює зі ступенем системного

застою. У дослідженнях було показано, що корекція терапії на підставі контролю CA125 сприяє зменшенню ризику смерті та повторних госпіталізацій, що робить цей показник клінічно цінним.

Окреме практичне значення має діагностика та лікування дефіциту заліза у хворих на серцеву недостатність. Визначення феритину та насичення трансферину дозволяє своєчасно виявляти порушення та призначати внутрішньовенне введення препаратів заліза, що значно покращує функціональний стан пацієнтів і підвищує їхню толерантність до фізичних навантажень [3, 5].

Перспективним напрямом розвитку біомаркерно-орієнтованої медицини є створення мультимаркерних панелей, які здатні комплексно відображати різні патофізіологічні механізми серцевої недостатності. Одним із прикладів такого підходу є калькулятор ризику Barcelona Bio-HF, що інтегрує дані про рівень NT-proBNP, sST2 та hs-cTnT для точнішої стратифікації ризику та персоналізації лікування. Очікується, що подальше впровадження штучного інтелекту та алгоритмів машинного навчання дозволить інтегрувати біомаркери з клінічними параметрами та візуалізаційними даними, що відкриє шлях до по-справжньому персоналізованої медицини в кардіології та значно підвищить ефективність лікування серцевої недостатності [13].

4.2. Перспективи мультимаркерних стратегій та впровадження новітніх технологій

Сучасний розвиток кардіології демонструє поступовий відхід від вузькоорієнтованого підходу, заснованого на використанні лише одного біомаркера, до більш комплексних мультимаркерних стратегій, які дозволяють одночасно оцінювати різні патофізіологічні ланки серцевої недостатності (СН). Такий підхід не тільки покращує точність діагностики та прогнозування, а й відкриває можливості для індивідуалізованої терапії, орієнтованої на потреби конкретного пацієнта. Водночас бурхливий розвиток сучасних технологій – від штучного інтелекту до генетичного редагування та регенеративної медицини – створює нові горизонти для трансформації клінічної практики.

Одним із ключових напрямів є впровадження мультимаркерних стратегій. Сьогодні добре відомо, що жоден окремий біомаркер не здатен відобразити повний спектр патологічних змін, характерних для СН. Тому все більшу увагу приділяють поєднанню різних маркерів, які відображають різні патофізіологічні процеси, такі як нейрогормональна активація, запалення, фіброз чи ушкодження міокарда. Наприклад, дослідження з використанням калькулятора Barcelona Bio-HF показало, що певні комбінації біомаркерів можуть мати вищу прогностичну цінність, ніж використання їх у більш широких наборах. Так, комбінація hsTnT та ST2 виявилася більш інформативною для оцінки ризику смертності, ніж традиційне поєднання цих маркерів із NT-proBNP. Подібні результати свідчать про те, що саме якість поєднання маркерів, а не їх кількість, має вирішальне значення [1, 11].

Окремо заслуговує уваги копептин – маркер нейрогормональної активації, що продемонстрував тісний зв’язок із тяжкістю перебігу СН, рівнем натрійуретичних пептидів та функцією лівого шлуночка. Його висока прогностична цінність, особливо у дітей з кардіоміопатіями,

відкриває перспективи для ширшого використання у клінічній практиці. Таким чином, мультимаркерні панелі поступово стають не просто інструментом діагностики, а основою для персоналізованої стратегії лікування.

Інший важливий напрямок – впровадження новітніх технологій, які можуть суттєво змінити парадигму менеджменту СН. Використання штучного інтелекту та алгоритмів машинного навчання дозволяє обробляти великі масиви клінічних, лабораторних та візуалізаційних даних. Це відкриває можливості для точнішої стратифікації ризику, прогнозування перебігу захворювання та вибору оптимальної терапії. Особливе значення має поєднання ШІ з електронними медичними картами та цифровими інструментами моніторингу, що може зробити систему ведення пацієнтів більш гнучкою та адаптивною.

Варто також підкреслити роль мульті-омніксних підходів – інтеграції геноміки, протеоміки, метаболоміки та інших напрямів. Попри те, що їх рутинне застосування поки ще обмежене, вони мають потенціал для формування нового рівня точності у визначенні індивідуальних особливостей захворювання та розробки персоналізованих схем лікування. У поєднанні з генетичною оцінкою, включаючи використання полігенних ризикових показників, такі підходи можуть допомогти виявляти осіб із високою вірогідністю розвитку СН задовго до появи клінічних проявів [10, 15].

Не менш перспективним напрямом є генна терапія. Сучасні технології редагування геному, зокрема CRISPR-Cas9 та прайм-редагування, дозволяють розглядати можливість корекції генетичних мутацій, які лежать в основі різних форм кардіоміопатій. Попри певні труднощі, пов’язані з позацільовими ефектами та проблемами доставки, ця галузь стрімко розвивається й може стати фундаментом для нових терапевтичних стратегій.

Регенеративна медицина також пропонує цікаві можливості. Використання стовбурових клітин, позаклітинних везикул або екзосом як терапевтичних агентів може забезпечити відновлення пошкоджених тканин, стимуляцію ангіогенезу та модифікацію патологічних процесів. У перспективі такі методи здатні стати доповненням або навіть альтернативою традиційним фармакологічним підходам [6, 11].

Водночас не можна оминути увагою розвиток технологій дистанційного моніторингу та носимих пристроїв. Системи віддаленого спостереження за пацієнтами, що базуються на інвазивних або неінвазивних методах, дозволяють своєчасно виявляти декомпенсацію СН і запобігати госпіталізаціям. В епоху телемедицини та цифрового здоров'я подібні рішення стають невід'ємною частиною сучасного підходу до ведення хронічних пацієнтів.

Разом із тим, попри значний прогрес, у цій галузі залишаються серйозні прогалини. Багато перспективних біомаркерів ще не мають стандартизованих протоколів застосування, а їхня клінічна цінність вимагає додаткових підтверджень у масштабних дослідженнях. Так само нові технології потребують ретельної перевірки на предмет безпеки, ефективності та економічної доцільності. Питання коморбідності, паліативної допомоги, оптимізації терапевтичних стратегій при різних формах СН також залишаються відкритими [1].

Підсумовуючи, майбутнє ведення пацієнтів із серцевою недостатністю визначається комплексною інтеграцією мультимаркерних стратегій, сучасних біотехнологій, штучного інтелекту та регенеративної медицини. Лише поєднання цих напрямів здатне забезпечити високий рівень персоналізації лікування та підвищити його ефективність. Проте, реалізація цих перспектив потребує подальших багатопрофільних досліджень, міжнародної співпраці та поступової стандартизації підходів у клінічній практиці.

Висновок

У ході виконання магістерської роботи було здійснено комплексний аналіз ролі клініко-лабораторних показників у діагностиці, стратифікації ризику та моніторингу перебігу серцевої недостатності (СН). Проведене дослідження дозволило не лише узагальнити сучасні наукові дані, але й систематизувати значення окремих біомаркерів та оцінити їх потенціал у створенні інтегрованих моделей оцінки тяжкості СН.

Отримані результати свідчать про те, що сучасний підхід до діагностики та ведення пацієнтів із серцевою недостатністю неможливий без застосування лабораторних маркерів, які відображають ключові ланки патогенезу: гемодинамічний стрес і перевантаження тиском, пошкодження міокарда, активацію нейрогормональних систем, системне запалення, фіброз та дисфункцію нирок. Клінічна інтерпретація цих показників має важливе значення як у хронічному, так і в гострому перебігу СН, забезпечуючи раннє виявлення декомпенсації, оцінку прогнозу та контроль ефективності терапевтичних втручань.

Зокрема, натрійуретичні пептиди (BNP і NT-proBNP) підтверджують статус «золотого стандарту» у діагностиці та прогнозуванні серцевої недостатності. Вони широко рекомендовані міжнародними асоціаціями як для підтвердження діагнозу у пацієнтів із задишкою, так і для стратифікації ризику госпіталізацій та летальних наслідків. Водночас, накопичені клінічні дані демонструють неоднозначність їх використання як орієнтирів для титрування терапії, що пояснює відсутність чітких рекомендацій у сучасних клінічних протоколах.

Високочутливі серцеві тропоніни (hs-cTn) довели свою незамінність у виявленні субклінічного пошкодження міокарда. Встановлено, що навіть помірно підвищені їхні рівні у пацієнтів без ознак гострого коронарного синдрому мають незалежне прогностичне значення, будучи маркером прогресуючого ремоделювання серця та підвищеного ризику

несприятливих подій. Динаміка hs-cTn під час госпіталізації забезпечує додаткову інформацію щодо тяжкості стану та відповіді на терапію, а зниження їхніх рівнів може розглядатися як індикатор ефективності лікування.

Маркери запалення та фіброзу (sST2, галектин-3, hsCRP) посідають особливе місце у сучасній кардіології, оскільки вони відображають негемодинамічні механізми прогресування СН. Рівень sST2 продемонстрував незалежну прогностичну цінність і все частіше розглядається як компонент мультимаркерних систем оцінки ризику. Галектин-3 асоціюється з фіброзом та несприятливими результатами, хоча його практичне використання наразі обмежене. hsCRP, будучи відображенням системного запалення, показав значний вплив на довготривалий прогноз, особливо у пацієнтів після гострої декомпенсації.

Не менш важливими є маркери функції нирок та кардіоренальної взаємодії. Простий показник співвідношення сечовини до креатиніну (BUN/Cr) має значний клінічний потенціал завдяки своїй доступності й здатності відображати як нейрогормональну активацію, так і порушення перфузії нирок. Виявлений нелінійний зв’язок із прогнозом (U-подібна або L-подібна залежність) вказує на наявність «терапевтичного вікна», оптимізація якого може стати інструментом для більш точного підбору діуретичної та нейрогормональної терапії.

Важливим узагальненням проведеної роботи є підтвердження необхідності переходу від мономаркерного підходу до мультимаркерних стратегій оцінки. Жоден окремий лабораторний показник не здатний адекватно відобразити всю багатогранність патофізіології СН. Саме комплексне поєднання маркерів гемодинамічного стресу, пошкодження міокарда, фіброзу та запалення, а також ренальної дисфункції дозволяє формувати більш точний «біохімічний профіль» пацієнта, що сприяє як точнішій стратифікації ризику, так і персоналізації терапії.

Перспективи подальших досліджень полягають у проведенні масштабних проспективних досліджень, спрямованих на валідацію мультимаркерних моделей та оцінку їхньої здатності не лише прогнозувати клінічні події, але й оптимізувати терапію у режимі реального часу. Очікується, що впровадження мультимаркерних панелей у поєднанні з цифровими технологіями та інструментами штучного інтелекту стане підґрунтям для створення персоналізованих стратегій ведення пацієнтів із серцевою недостатністю. Такий підхід відкриває нові можливості для зменшення смертності, підвищення ефективності лікування та покращення якості життя хворих із цією патологією.

ВИКОРИСТАНІ ДЖЕРЕЛА

1. Zhang, K., Zhang, R., Li, B., & Cui, D. (2025). Association of blood urea nitrogen to creatinine ratio and long-term outcome among women with coronary artery bypass grafting surgery: filling gaps in female. *BMC Nephrology*, *26*(443). https://doi.org/10.1186/s12882-025-04283-0.

2. Clemente, G., Soldano, J. S., & Tuttolomondo, A. (2023). Heart Failure: Is There an Ideal Biomarker? *Rev. Cardiovasc. Med.*, *24*(11), 310. https://doi.org/10.31083/j.rcm2411310.

3. Heidenreich, P. A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L. A., et al. (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, *145*, e895–e1032. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063.

4. Baccouche, B. M., Mahmoud, M. A., Nief, C., Patel, K., & Natterson-Horowitz, B. (2023). Galectin-3 is Associated with Heart Failure Incidence: A Meta-Analysis. *Current Cardiology Reviews*, *19*(3). https://doi.org/10.2174/1573403X19666221117122012.

5. Meijers, W. C., Bayes-Genis, A., Mebazaa, A., Bauersachs, J., et al. (2021). Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC). *European Journal of Heart Failure*, *23*, 1610–1632. https://doi.org/10.1002/ejhf.2346.

6. Zhang, L., He, G., Huo, X., Tian, A., et al. (2023). Long-Term Cumulative High-Sensitivity C-Reactive Protein and Mortality Among Patients With Acute Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*.

7. Cheng, Z., Cai, K., Xu, C., Zhan, Q., et al. (2022). Prognostic Value of Serum Galectin-3 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. *Frontiers in*

Cardiovascular Medicine, *9*, 783707. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.783707.

8. Mu, D., Cheng, J., Qiu, L., & Cheng, X. (2022). Copeptin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *9*, 901990. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.901990.

9. Zhu, C., Wu, L., Xu, Y., Zhang, Q., et al. (2025). Predicting mortality in heart failure: BUN/creatinine ratio in MIMIC-III. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *12*, 1510317. https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1510317.

10. Asta, L., Pisano, C., Sbrigata, A., Raffa, G. M., et al. (2025). Biomarkers in Heart Failure: A Review and a Wish. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*, 8046. https://doi.org/10.3390/ijms26168046.

11. Karki, K. B., Towbin, J. A., Shah, S. H., Philip, R. R., et al. (2023). Elevated Copeptin Levels Are Associated with Heart Failure Severity and Adverse Outcomes in Children with Cardiomyopathy. *Children*, *10*, 1138. https://doi.org/10.3390/children10071138.

12. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., et al. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, *42*, 3599–3726. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368.

13. Sciatti, E., Merlo, A., Scangiuzzi, C., Limonta, R., et al. (2023). Prognostic Value of sST2 in Heart Failure. *Journal of Clinical Medicine*, *12*, 3970. https://doi.org/10.3390/jcm12123970.

14. Santas, E., Villar, S., Palau, P., Llàcer, P., et al. (2024). High-sensitivity C-reactive protein and risk of clinical outcomes in patients with acute heart failure.

15. Parlati, A. L. M., Madaudo, C., Nuzzi, V., Manca, P., et al. (2025). Biomarkers for Congestion in Heart Failure: State-of-the-art and Future

Directions. *Cardiac Failure Review*, *11*, e01. https://doi.org/10.15420/cfr.2024.32.