

DOI: 10.21802/artm.2024.1.29.94
УДК 616.36-003.826**ВПЛИВ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НА ПЕРЕБІГ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ:
У ФОКУСІ ДІАСТОЛІЧНА ФУНКЦІЯ ТА БІОМАРКЕРИ**

Н.М. Кулаєць

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №2 та медсестринства, м. Івано-Франківськ, Україна
ORCID ID: 0000-0003-1778-8431, e-mail: nadezdakulaec@gmail.com*

Резюме. Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) та фібриляція передсердь (ФП) - тісно пов'язані між собою серцево-судинні захворювання. Їх складна взаємодія та спільні фактори ризику ускладнюють лікування.

Мета – дослідити взаємозв'язок між діастолічною дисфункцією та рівнями серцевих біомаркерів (NT-proBNP, ST2 та галектину-3) у пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду та оцінити прогностичну цінність цих біомаркерів у діагностиці та оцінці тяжкості діастолічної дисфункції.

Матеріали і методи. Дослідження проводилося як одноцентрове когортне дослідження на базі Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного центру, а матеріали та методи, що використовувалися, описані нижче. Пацієнти були розподілені на дві групи: одна - лише з СНзбФВ (41 пацієнт), інша - з СНзбФВ та фібриляцією передсердь (ФП) (64 пацієнти).

Результати. Аналіз показав достовірні відмінності ехокардіографічних параметрів та біомаркерів між двома групами. Пацієнти як з СНзбФВ, так і з ФП мали більш виражені ехокардіографічні ознаки збільшення та дисфункції лівого передсердя. Аналіз біомаркерів виявив вищі рівні NT-proBNP, sST2 і галектину-3 у пацієнтів з СНзбФВ і ФП порівняно з пацієнтами лише з ГЛШ, що вказує на більш тяжкий клінічний перебіг. Результати дослідження дозволяють зробити впевнений висновок, що ФП має значний вплив на прогресування та тяжкість перебігу СНзбФВ.

Висновки.

1. sST2 є ключовим показником, оскільки його сильна кореляція з наявністю ФП у пацієнтів із СНзбФВ дозволяє з високою точністю визначити вираженість міокардіального стресу.
2. Негативні кореляції Deceleration time та ФВ ЛШ у групі СНзбФВ + ФП вказують на більш виражену діастолічну та систолічну дисфункцію у цій групі, що свідчить про необхідність пошуку таргетних стратегій ведення цих пацієнтів.
3. Позитивна кореляція між LAVI і біомаркерами міокардіального стресу свідчить про те, що збільшення передсердь є важливим фактором, який впливає на ступінь тяжкості СНзбФВ, особливо у пацієнтів з ФП.

Ключові слова: серцева недостатність, збережена фракція викиду, фібриляція передсердь, діастолічна дисфункція, серцеві біомаркери, ехокардіографія.

Вступ. Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) та фібриляція передсердь (ФП) є все більш поширеними серцево-судинними захворюваннями, які тісно пов'язані між собою [1]. Поєднання цих станів ускладнює лікування через їх складну взаємодію та спільні фактори ризику [2].

СНзбФВ характеризується симптомами серцевої недостатності, незважаючи на нормальну або близьку до норми фракцію викиду [3]. Це багатоконпонентний стан, який часто виникає на тлі інших захворювань, таких як артеріальна гіпертензія, ожиріння та діабет, і стає все більш поширеним серед населення, особливо серед осіб похилого віку [4]. Зв'язок між СНзбФВ та ФП є двонаправленим; кожна з них може посилювати іншу. Структурно-функціональне ремоделювання лівого передсердя є ключовим механізмом, через який СНзбФВ може призвести до ФП [5]. Це включає збільшення лівого передсердя і зміни тиску, які створюють проаритмічний субстрат через фіброз передсердь, що ще більше сприяє електричному ремоделюванню і підвищує ризик виникнення ФП.

Лікування ФП на тлі СНзбФВ включає різні стратегії. Антикоагуляція прямими пероральними антикоагулянтами (ПОАК) є фундаментальною у всіх

пацієнтів з ФП і СН, включаючи пацієнтів із СНзбФВ [6]. Саме антикоагулянтна терапія відіграє вирішальне значення в подовженні тривалості життя пацієнтів із ФП. Нещодавні дослідження також підкреслили потенціал катетерної абляції в лікуванні ФП у пацієнтів із СНзбФВ. Наприклад, аналіз дослідження SAVANA показав, що катетерна абляція може мати значні переваги з точки зору виживання та якості життя порівняно з антиаритмічною медикаментозною терапією в цій групі пацієнтів [7]. Однак вплив на кількість госпіталізацій з приводу СН був невеликим і невірогідним, що вказує на необхідність подальших досліджень у цій галузі.

Діагностика СНзбФВ при наявності ФП є складною через перехресні симптоми та вплив ФП на діагностичні маркери, такі як натрійуретичний пептид. Діагноз СНзбФВ вимагає більше, ніж просто "нормальної" фракції викиду лівого шлуночка; він включає в себе оцінку симптомів, стійке підвищення рівня натрійуретичного пептиду та ознак діастолічної дисфункції [8]. Більше того, прогноз для пацієнтів із СНзбФВ та постійною формою ФП гірший порівняно з пацієнтами, які страждають лише на один із цих станів. Поєднання цих станів разом із іншими

супутніми захворюваннями призводить до збільшення частоти несприятливих подій [9].

Мета дослідження – дослідити взаємозв'язок між діастолічною дисфункцією та рівнями серцевих біомаркерів (NT-proBNP, sST2 та галектину-3) у пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду та оцінити прогностичну цінність цих біомаркерів у діагностиці та оцінці тяжкості діастолічної дисфункції.

Матеріали і методи. Дане дослідження було одноцентровим, когортним, проведене в Івано-Франківському обласному клінічному кардіологічному центрі з грудня 2018 року по березень 2023 року та включало 105 пацієнтів з діагнозом СНзбФВ. Пацієнти були розподілені на дві групи: Група 1 складалася з 41 пацієнтів із СНзбФВ, тоді як група 2 включала 64 пацієнтів із СНзбФВ та ФП.

Учасниками дослідження були стаціонарні пацієнти віком від 45 років з компенсованою СН II-III функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації. Критеріями включення були збереження фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) більше 50% і підвищений рівень N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) понад 125 пг/мл. Пацієнти з гострим інфарктом міокарда, важкими клапанними вадами серця або неішемічними кардіологічними захворюваннями були виключені.

Всі учасники підписували інформовану згоду. Дослідження проводилося з дотриманням принципів викладених у Гельсінській декларації. Протокол дослідження був затверджений комісією з етики Івано-Франківського національного медичного університету.

Діагноз СНзбФВ встановлювали відповідно до Рекомендацій ESC 2016 року щодо гострої та

хронічної серцевої недостатності, а ФП - відповідно до Рекомендацій ESC 2020 року щодо менеджменту ФП.

Пацієнтам проводили комплексне клінічне та інструментальне обстеження, включаючи оцінку функціонального класу СН, ехокардіографію у стані спокою та аналіз крові для визначення рівнів NT-proBNP, sST2 та галектину-3. Ехокардіографічні дослідження проводили за допомогою ультразвукового апарату Toshiba Aplio 400 з усередненням результатів трьох або більше послідовних кардіоциклів.

Обчислювали максимальний діаметр лівого шлуночка, масу міокарда та її індекс. Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за допомогою імпульсного доплерівського аналізу трансмітрального кровоплину та тканинного доплеру. Вимірювали такі параметри, як E, A, співвідношення E/A, e' і співвідношення E/e', з усередненими швидкостями e', отриманими з міжшлуночкової перегородки і бічної стінки, а також індекс об'єму лівого передсердя (LAVI) та Deceleration time.

Лабораторні дослідження проводили в міжкафедральній науковій лабораторії Івано-Франківського національного медичного університету з використанням ІФА на аналізаторі ER500 (Healicom, Jiangsu, Китай).

Статистичний аналіз проводився за допомогою програми IBM SPSS Statistics версії 26.0. Категоріальні змінні аналізували за допомогою χ^2 або точного критерію Фішера, відповідно. Кількісні змінні були виражені як середнє \pm стандартне відхилення та проаналізовані за допомогою t-тесту. Додатково проводили кореляційний аналіз із визначенням коефіцієнту Пірсона (r). Статистично значущим вважалося $p < 0,05$.

Результати дослідження. В таблиці 1 наведені основні дані обстежених пацієнтів.

Таблиця 1

Характеристика обстежених пацієнтів				
Показник		СНзбФВ	СНзбФВ + ФП	Значення p
Вік		58,05 \pm 4,27	58,05 \pm 4,60	p=0,997
Стать	Чоловіча	130 (57,0%)	134 (60,9%)	p=0,404
	Жіноча	98 (43,0%)	86 (39,1%)	
Індекс маси тіла, кг/м ²		27,09 \pm 4,70	27,94 \pm 4,89	p=0,060
iММЛШ, г/м ²		95,09 \pm 14,46	97,43 \pm 14,58	p=0,089
LAVI, мл/м ²		34,71 \pm 4,62	36,78 \pm 4,77	p<0,001
Deceleration Time, мс		249,90 \pm 24,44	232,73 \pm 25,70	p<0,001
E/e'		13,39 \pm 2,83	14,91 \pm 2,63	p<0,001
ФВ ЛШ, %		58,65 \pm 4,64	54,89 \pm 4,90	p<0,001
Галектин-3, нг/мл		11,41 \pm 2,91	13,97 \pm 3,01	p<0,001
NT-proBNP, пг/мл		237,43 \pm 21,86	252,71 \pm 23,26	p<0,001
sST2, нг/мл		33,43 \pm 6,68	43,60 \pm 6,62	p<0,001

Обидві групи мали схожий середній вік - близько 58 років, що свідчить про те, що вік не є диференціюючим фактором (p=0,997). Гендерні відмінності не були статистично значущими (p=0,404). Індекс маси тіла (ІМТ) був дещо вищим у групі СНзбФВ + ФП, але не достовірно (p=0,060). Індекс маси міокарда лівого шлуночка був дещо вищим у групі СНзбФВ + ФП, проте ця різниця не була достовірною (p=0,089). Слід зазначити, що індекс об'єму лівого передсердя (LAVI) був достовірно вищим у групі СНзбФВ + ФП, що вказує на більший об'єм лівого

передсердя (p<0,001). Час сповільнення був довшим у групі лише СНзбФВ, що вказує на відмінності в діастолічній функції (p<0,001). Співвідношення E/e' було достовірно вищим у групі СНзбФВ + ФП, що вказує на більш виражену діастолічну дисфункцію (p<0,001). ФВ ЛШ була вищою в групі СНзбФВ, що свідчить про кращу систолічну функцію порівняно із пацієнтами із супутньою ФП (p<0,001). Також виявлені вірогідні відмінності у рівнях вмісту біомаркерів в плазмі крові. Так, рівні галектину-3 та NT-proBNP були вищими в групі СНзбФВ + ФП, що вказує на

більший міокардіальний стрес ($p < 0,001$), а підвищений рівень sST2 свідчить про більш виражені процеси патологічного ремоделювання міокарда ($p < 0,001$).

Отже, наявність ФП у пацієнтів із СНзбФВ асоціюється з більш вираженими структурними та функціональними змінами серця.

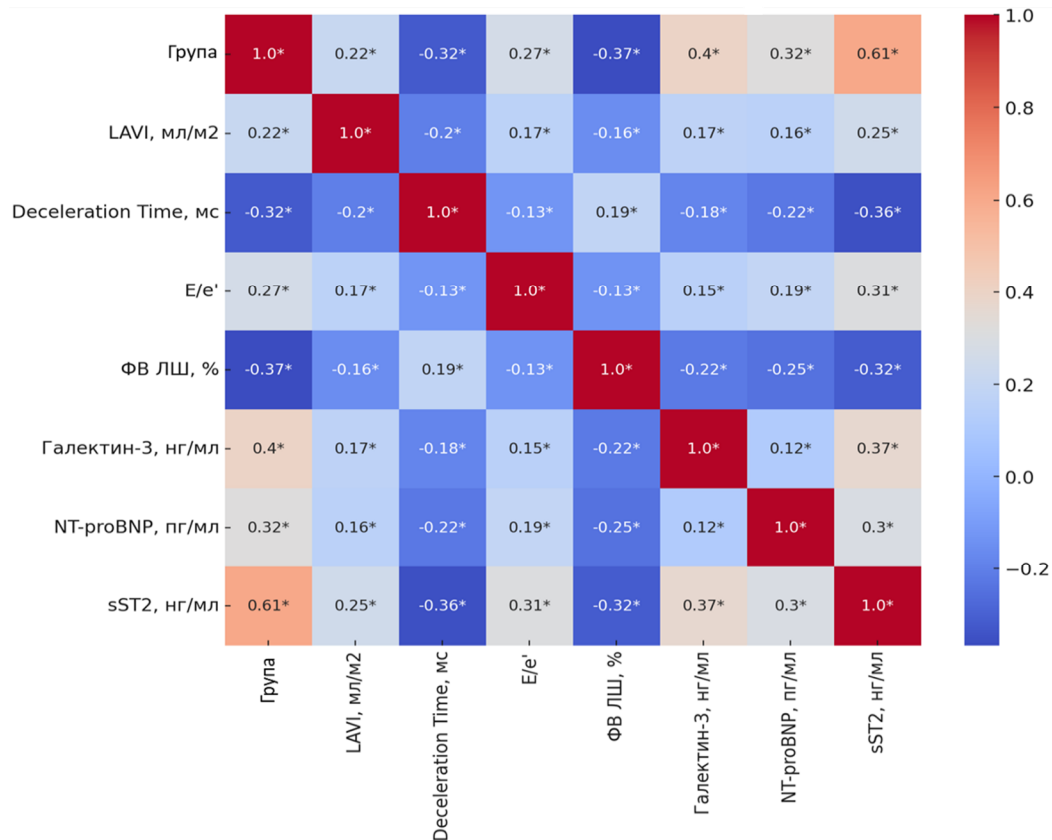


Рис. 1. Кореляційна матриця досліджуваних показників.
Примітка: * - значення $p < 0,05$

Кореляційний аналіз виявив достовірні взаємозв'язки між клінічними, ехокардіографічними та серологічними показниками (рис. 1).

Зокрема, виявлено позитивний кореляційний зв'язок між наявністю ФП і значенням LAVI ($r = 0,215$, $p < 0,001$), що вказує на те, що пацієнти із поєднанням СНзбФВ і ФП мали більший об'єм лівого передсердя. На протиположний, негативний кореляційний зв'язок був виявлений між Deceleration time ($r = -0,324$, $p < 0,001$) і ФВ ЛШ ($r = -0,367$, $p < 0,001$) у групі СНзбФВ + ФП, що вказує на більш виражену діастолічну дисфункцію і знижену систолічну функцію у пацієнтів із супутньою ФП.

Крім того, LAVI позитивно корелював з галектином-3 ($r = 0,171$, $p < 0,001$) і NT-proBNP ($r = 0,157$, $p < 0,001$), що відображає зв'язок між збільшенням передсердь і біомаркерами, які вказують на міокардіальний стрес і фіброз.

Відмічено, що довший Deceleration time, який вказує на кращу діастолічну функцію, асоціюється з нижчими рівнями біомаркерів sST2 ($r = -0,355$, $p < 0,001$) та NT-proBNP ($r = -0,225$, $p < 0,001$).

Підтверджуючи взаємозв'язок між вищим тиском наповнення лівого шлуночка та підвищенням маркерів серцевого стресу, спостерігався позитивний кореляційний зв'язок між співвідношенням E/e' та галектином-3 ($r = 0,153$, $p < 0,001$), а також NT-proBNP ($r = 0,189$, $p < 0,001$).

Крім того, рівень sST2 мав сильну позитивну кореляцію із наявністю ФП ($r = 0,607$, $p < 0,001$), а також корелює з іншими біомаркерами, що відображає його роль у вираженості ремоделювання міокарду.

Обговорення. Наше дослідження взаємозв'язку СН збФВ з ФП проливає світло на ключові аспекти цього поєднання, особливо на важливість ехокардіографічних параметрів і біомаркерів для розуміння його прогресування. Ми виявили, що демографічні фактори, такі як вік і стать, мають менший вплив на перебіг СНзбФВ, що підтверджує дані недавніх досліджень, які свідчать про те, що на прогресування захворювання більше впливають супутні захворювання і патофізіологічні зміни, ніж ці фактори.

У нашому дослідженні ІМТ та іММЛШ не відігравали значної ролі у оцінці вираженості змін міокарда. Це узгоджується з сучасними уявленнями про те, що СНзбФВ є багатогранним захворюванням, в патогенезі якого беруть участь декілька факторів [10].

Особливої уваги заслуговує роль діастолічної дисфункції, про що свідчать такі ехокардіографічні параметри, як LAVI та співвідношення E/e'. Ці показники мають ключове значення для оцінки діастолічної дисфункції, ключового аспекту СНзбФВ. Збільшення LAVI, що свідчить про ремоделювання та збільшення передсердь, та вищий показник E/e', що відображає підвищений тиск наповнення лівого шлуночка, асоціюються з гіршими наслідками у пацієнтів із СНзбФВ [11]. Цей акцент на діастолічній дисфункції є

важливим для практикуючих лікарів, які безпосередньо курують пацієнтів із СНЗбФВ, оскільки ця оцінка дозволяє визначити чіткі маркери тяжкості та прогресування захворювання.

Крім того, значення біомаркерів, таких як галектин-3, NT-proBNP та sST2, у нашому дослідженні узгоджується з новими даними, що підкреслюють їхню роль у патогенезі СНЗбФВ [12,13]. Ці біомаркери відіграють ключову роль у оцінці вираженості міокардіального стресу, фіброзу та загальної серцевої функції, надаючи важливу інформацію про стан пацієнта.

Висновки.

1. sST2 є ключовим показником, оскільки його сильна кореляція з наявністю ФП у пацієнтів із СНЗбФВ дозволяє з високою точністю визначити вираженість міокардіального стресу.

2. Негативні кореляції Deceleration time та ФВ ЛШ у групі СНЗбФВ + ФП вказують на більш виражену діастолічну та систолічну дисфункцію у цій групі, що свідчить про необхідність пошуку таргетних стратегій ведення цих пацієнтів.

3. Позитивна кореляція між LAVI і біомаркерами міокардіального стресу свідчить про те, що збільшення передсердь є важливим фактором, який впливає на ступінь тяжкості СНЗбФВ, особливо у пацієнтів з ФП.

References.

1. Sartipy U, Dahlström U, Fu M, Lund LH. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2017;5(8):565–74. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jchf.2017.05.001> DOI: 10.1016/J.JCHF.2017.05.001
2. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789. Available from: [/pmc/articles/PMC6227754/](https://www.jacc.org/doi/10.1016/S0140-6736(18)32279-7) DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
3. Bozkurt B, Hershberger RE, Butler J, Grady KL, Heidenreich PA, Isler ML, et al. 2021 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Heart Failure). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2021;14(4):E000102. DOI: 10.1161/HCQ.0000000000000102
4. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiu M, Greenberg BH, et al. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure. A Report From the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(8):768–77. DOI: 10.1016/J.JACC.2007.04.064
5. Seko Y, Kato T, Haruna T, Izumi T, Miyamoto S, Nakane E, et al. Association between atrial fibrillation, atrial enlargement, and left ventricular geometric remodeling. *Sci Rep.* 2018;8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29686287/> DOI: 10.1038/S41598-018-24875-1
6. Brundel BJM, Ai X, Hills MT, Kuipers MF, Lip GYH, Groot NMS de. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2(1):16017. Available from: [/pmc/articles/PMC9191232/](https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2020.07.009) DOI: 10.1038/NRDP.2016.17
7. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, Al-Khalidi HR, Silverstein AP, Noseworthy PA, et al. Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure. *Circulation.* 2021;143(14):1377–90. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050991> DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050991
8. Herashchenko AS, Fedorov S V., Bielinskyi M V., Seredyuk NM, Kozlova I V. Predicting heart failure in patients with diabetes mellitus: galectin-3, SST2, and carotid thickness. *World of Medicine and Biology.* 2023;19(84):45. DOI: 10.26724/2079-8334-2023-2-84-45-49
9. Reddy YNV, Obokata M, Verbrugge FH, Lin G, Borlaug BA. Atrial Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(9):1051–64. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2020.07.009> DOI: 10.1016/J.JACC.2020.07.009
10. Hamzeh N, Ghadimi F, Farzaneh R, Hosseini SK. Obesity, Heart Failure, and Obesity Paradox. *J Tehran Heart Cent.* 2017;12(1):1–5.
11. Lam CSP, Rienstra M, Tay WT, Liu LCY, Hummel YM, Meer P van der, et al. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Association With Exercise Capacity, Left Ventricular Filling Pressures, Natriuretic Peptides, and Left Atrial Volume. *JACC Heart Fail.* 2017;15(1):19–24. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jchf.2016.10.005> DOI: 10.1016/J.JCHF.2016.10.005
12. Lupón J, Gaggin HK, Antonio M De, Domingo M, Galán A, Zamora E, et al. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score. *Int J Cardiol.* 2015;184:337–43.
13. de Boer RA, van der Velde AR. Galectin-3: a new biomarker for heart failure progression and prognosis. *LaboratoriumsMedizin.* 2013;37(5):251–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1515/labmed-2012-0073> DOI: 10.1515/labmed-2012-0073

UDC 616.36-003.826

THE IMPACT OF ATRIAL FIBRILLATION ON THE COURSE OF HEART FAILURE: FOCUS ON DIASTOLIC FUNCTION AND BIOMARKERS

N.M. Kulaiets

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Internal Medicine №2 and Nursing,
Ivano-Frankivsk, Ukraine,
ORCID ID: 0000-0003-1778-8431,
e-mail: nadezdakulaec@gmail.com*

Abstract. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and atrial fibrillation (AF) are increasingly common cardiovascular diseases that are closely related to each other. The combination of these conditions complicates treatment due to their complex interaction and shared risk factors.

The purpose. To investigate the relationship between diastolic dysfunction and levels of cardiac biomarkers (NT-proBNP, ST2 and galectin-3) in patients with heart failure with preserved ejection fraction and to assess the prognostic value of these biomarkers in the diagnosis and assessment of the severity of diastolic dysfunction.

Materials and methods. The study was a single-center cohort study conducted at the Ivano-Frankivsk Regional Clinical Cardiology Center. The study included 105 patients diagnosed with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). These patients were divided into two groups: one with HFpEF only (41 patients) and another with both HFpEF and atrial fibrillation (AF) (64 patients). Participants were ambulatory patients aged 45 years and older with preserved left ventricular ejection fraction (>50%) and elevated NT-proBNP levels (>125 pg/mL). Patients with acute myocardial infarction, severe valvular heart disease, or non-ischemic cardiomyopathy were excluded. The study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki and received ethical approval from the

Ethics Committee of the Ivano-Frankivsk National Medical University. The diagnosis of HFpEF and AF was made according to the ESC 2016 and ESC 2020 guidelines, respectively. Participants underwent comprehensive clinical and instrumental examinations, including heart failure functional class assessment, resting echocardiography, and blood analysis for NT-proBNP, sST2, and galectin-3 levels. Echocardiography was performed using a Toshiba Aplio 400 ultrasound device, and laboratory tests were performed at the Interdepartmental Scientific Laboratory of the Ivano-Frankivsk National Medical University. Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics version 26.0.

Research results. The analysis showed significant differences in echocardiographic parameters and biomarkers between the two groups. Patients with HFpEF and AF had more pronounced echocardiographic evidence of left atrial enlargement and dysfunction. Biomarker analysis revealed higher levels of NT-proBNP, sST2 and galectin-3 in patients with HFpEF and AF compared to those with HFpEF alone, indicating a more severe clinical course. The study highlights the impact of AF on the progression and severity of HFpEF.

Conclusions.

1. sST2 is a key indicator, since its strong correlation with the presence of AF in patients with HFpEF allows to determine the severity of myocardial stress with high accuracy.

2. Negative correlations of Deceleration time and LV EF in the group of HFpEF + AF indicate more severe diastolic and systolic dysfunction in this group, which suggests the need to find targeted strategies for the management of these patients.

3. The positive correlation between LAVI and biomarkers of myocardial stress suggests that atrial enlargement is an important factor affecting the severity of HFpEF, especially in patients with AF.

Keywords: Heart Failure, Preserved Ejection Fraction, Atrial Fibrillation, Diastolic Dysfunction, Cardiac Biomarkers, Echocardiography.

Стаття надійшла в редакцію 28.01.2024 р.

Стаття прийнята до друку 27.02.2024 р.