



Курлянская Е.К.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Денервация почечных артерий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 17.08.2022

Принята: 29.08.2022

Контакты: akurlianskaya@gmail.com

Резюме

Цель. Проанализировать отдаленные результаты денервации почечных артерий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материалы и методы. В исследование включен 61 пациент с ХСН III–IV ФК по NYHA, которому выполнена катетерная абляция симпатических нервов почечных артерий. До поступления в стационар и в клинике пациенты находились на оптимальной медикаментозной терапии в соответствии с рекомендациями и протоколами по ведению пациентов с ХСН. Оценка клинико-анамнестических, инструментально-диагностических и лабораторных параметров выполнялась до ДПА, а также через 6 и 12 месяцев после абляции. Респондерами ДПА считали пациентов с уменьшением КСО по данным ЭхоКГ на 15% и более относительно значений до выполнения ДПА. Через 12 месяцев после ДПА были сформированы 2 группы: группа 1 – респондеры ДПА (39 пациентов), группа 2 – нереспондеры ДПА (22 пациента). Номинальные данные представлены в виде абсолютной (n) и относительной частот (доля, выраженная в %), количественные данные – в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (LQ ; UQ).

Результаты. У пациентов с ХСН ФК III–IV положительный эхокардиографический ответ на ДПА сопровождался значимым увеличением ФВ ЛЖ ($p=0,008$), снижением ИЛС ($p=0,035$), среднего показателя продольной деформации миокарда ЛЖ ($p=0,012$), ДЛА ($p=0,018$), концентрации в крови NT-proBNP ($p=0,017$), тканевого ингибитора ММП ($p=0,028$) и СРБ ($p=0,028$), а также уменьшением суточного количества групповых ЖЭС ($p=0,048$). Независимо от эхокардиографического ответа на интервенционное лечение качество жизни и результаты теста 6-минутной ходьбы в течение 6 месяцев улучшились у всех пациентов, но через 12 месяцев у респондеров ДПА количество баллов по Миннесотскому опроснику было меньше ($p=0,046$), а пройденная за 6 минут дистанция – больше ($p=0,048$), чем у нереспондеров ДПА. Эхокардиографический эффект ДПА у пациентов с ХСН связан с исходным суточным количеством групповых желудочковых экстрасистол ($p=0,048$), концентрацией в крови ST2 ($p=0,020$) и ТИММП ($p=0,020$).

Выводы. Катетерная ДПА у пациентов с ХСН ФК III–IV способствует улучшению внутрисердечной гемодинамики, снижению суточного количества ЖЭС и снижению уровня лабораторных маркеров, ассоциированных с фиброзом миокарда. Обратное ремоделирование ЛЖ в течение 12 месяцев после ДПА ассоциировано с суточным

количеством желудочковых экстрасистол, концентрацией в крови ST2 и ТИММП до интервенционного вмешательства.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, катетерная денервация почечных артерий, внутрисердечная гемодинамика

Kurlianskaya A.

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Renal Denervation in Patients with Chronic Heart Failure

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 17.08.2022

Accepted: 29.08.2022

Contacts: akurlianskaya@gmail.com

Abstract

Purpose. To analyze long-term results of renal denervation (RND) in patients with chronic heart failure.

Materials and methods. The study enrolled 61 patients with chronic heart failure class III–IV according to NYHA who underwent catheter ablation of the sympathetic nerves of the renal arteries. Before admission and during their in-patient stay, the patients were on optimal drug therapy in line with the recommendations and protocols for CHF management. Evaluation of clinical and anamnestic, instrumental, diagnostic and laboratory parameters was performed before RND, as well as 6 and 12 months after ablation. The patients with 15% or more reduction of ESV according to Echo compared with the parameters before cardiac output were considered as responders. Two groups were formed 12 months after RND: group 1 – RND responders (39 patients), group 2 – nonresponders (22 patients). Nominal data are presented as absolute (n) and relative frequencies (fraction in percentage terms), quantitative data as median (Me) and interquartile range (LQ; UQ).

Results. The positive echocardiographic response to RND in patients with CHF class III–IV was accompanied by a significant increase in LV EF ($p=0.008$), decrease in WMSI ($p=0.035$), mean LV myocardial longitudinal strain ($p=0.012$), pulmonary arterial pressure ($p=0.018$), NT-proBNP concentration ($p=0.017$), TIMP ($p=0.028$) and CRP ($p=0.028$), and a decrease in daily group VPB ($p=0.048$). Regardless of the echocardiographic response to interventional treatment, quality of life and 6-minute walk test scores improved at 6 months in all patients, but at 12 months, responders to the RND had a lower Minnesota Questionnaire score ($p=0.046$) and a greater distance walked in 6 minutes ($p=0.048$) than nonresponders to the RND. The echocardiographic effect of RND in patients with CHF was associated with baseline daily number of group ventricular premature beats ($p=0.048$), ST2 concentration in blood ($p=0.020$), and TIMP ($p=0.020$).

Conclusions. Catheter RND in patients with CHF class III–IV improves intracardiac hemodynamics, reduces the daily number of VPB and decreases the level of laboratory

markers associated with myocardial fibrosis. Reversible LV remodeling within 12 months after RND was associated with the daily number of ventricular premature beats, ST2 concentration in blood, and TIMP prior to interventional treatment.

Keywords: chronic heart failure, catheter renal denervation, intracardiac hemodynamics

■ ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы хронической сердечной недостаточности (ХСН) обусловлена не только широкой распространенностью данной патологии и низким уровнем качества и продолжительности жизни пациентов, но и большой частотой регоспитализаций, ранней инвалидизацией трудоспособного населения и необходимостью применения дорогостоящих методов кардиохирургического лечения. Улучшение качества жизни, снижение смертности и числа госпитализаций, обусловленных декомпенсацией состояния, является одним из основных направлений в лечении пациентов с ХСН. Решение этих проблем требует поиска новых инструментальных и стратегических подходов к оптимизации методов лечения данных пациентов.

Пациенты с ХСН функционального класса (ФК) III–IV по NYHA требуют особого подхода ввиду крайне неблагоприятного прогноза выживаемости, высокого риска внезапной сердечной смерти и быстрого развития необратимых последствий как со стороны сердечно-сосудистой системы, так и со стороны органов-мишеней ХСН. Тяжесть исходного статуса данной категории пациентов диктует необходимость внедрения малоинвазивных методов лечения с целью минимизации рисков вмешательства и сокращения периода реабилитации.

При хроническом нарушении кровообращения дисфункция миокарда и перегрузка левого желудочка ведут к гиперактивации симпатической нервной системы. Данный механизм запускает увеличение сердечного выброса и активирует системную вазоконстрикцию, что способствует поддержанию объема заполнения левого желудочка. Симпатический выброс ведет к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), констрикции почечных артерий и возрастанию реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах. При длительном течении данный процесс обуславливает объемную перегрузку и компенсаторное ремоделирование стенок левого желудочка и, как следствие, нарушение функционирования миокарда. При прогрессирующем ухудшении производительности сердечной мышцы и гипоперфузии почек формируется замкнутый патологический круг взаимного отягощения, так называемый кардиоренальный дисбаланс.

В связи с этим в настоящее время весьма актуальным является внедрение инновационных мини-инвазивных методов коррекции симпатoadренального дисбаланса в лечении тяжелой ХСН. Успехи электрофизиологии и технологий эндоваскулярного лечения обеспечили возможность целенаправленного локального физического воздействия на структуры симпатической нервной системы почек, которая играет значимую роль в патогенезе формирования и прогрессирования ХСН. Целенаправленное снижение активности симпатических почечных нервов лежит в основе метода катетерной денервации почечных артерий (ДПА), который ведет к блокировке нейрогуморальных механизмов, способствующих повышению гиперактивации РААС и снижению ее вклада в патологическое ремоделирование и фиброз миокарда [1–5].



Показано, что при моделировании сердечной недостаточности в эксперименте хирургическая денервация почек приводит к снижению уровня ангиотензина II у кроликов [1] и способствует улучшению функции левого желудочка у крыс [2].

Возможность применения ДПА при сердечной недостаточности изучалась в исследованиях REACH-Pilot study (Великобритания, 2011 г.), SYMPLICITY-HF и OLOMOUS (Германия, 2011–2017 гг.). В пилотном исследовании REACH установлено, что ДПА не снижала АД, если его исходный уровень составлял 120 мм рт. ст., но увеличивала расстояние, проходимое пациентами с ХСН в тесте с 6-минутной ходьбой [3]. Данные клинического многоцентрового исследования SYMPLICITY-HF продемонстрировали, что в течение 6 месяцев после ДПА значительно улучшилась диастолическая функция левого желудочка сердца и на 39% снизился уровень BNP в крови (по сравнению с 8% в группе контроля). В исследовании OLOMOUS было показано, что денервация почек по эффективности превосходит стандартную медикаментозную терапию у лиц с застойной сердечной недостаточностью. Через 1 год у пациентов после ДПА по сравнению с контрольной группой была меньше частота повторных госпитализаций и больше прирост фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [4]. Спустя 6 месяцев отмечалась тенденция к уменьшению потребности в диуретической терапии. С учетом полученных данных, предполагается, что у пациентов с ХСН применение метода ДПА может обладать благоприятным действием на симптоматику и прогноз.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение отдаленных результатов денервации почечных артерий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследование включен 61 пациент с ХСН III–IV ФК по NYHA. Критерии включения в исследование: пациенты без положительного ответа на оптимальную медикаментозную терапию, которым не показана СРТ; пациенты, не ответившие на сердечную ресинхронизирующую терапию в течение 12 месяцев наблюдения; фракция выброса левого желудочка (В-режим) <40%; САД ≥ 110 мм рт. ст. Критерии невключения: наличие показаний к клапанной коррекции и реваскуляризации, нежелание пациента участвовать в исследовании, наличие онкопатологии и острых заболеваний, обострение хронических заболеваний, психические расстройства, злоупотребление алкоголем и наркотиками. Пациенты, которым ДПА выполнена первично и после СРТ, не различались по основным демографическим и анамнестическим показателям (табл. 1).

До поступления в стационар и в клинике пациенты находились на оптимальной медикаментозной терапии в соответствии с рекомендациями и протоколами по ведению пациентов с ХСН: принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (рамиприл, периндоприл), бета-адреноблокаторы (бисопролол, карведилол, метопролол), петлевые диуретики (торасемид), антагонисты альдостерона (спиронолактон, эплеренон) в максимально переносимых дозах под контролем АД и ЧСС. При непереносимости иАПФ пациентам были назначены блокаторы рецепторов ангиотензина II (лозартан, валсартан).

Всем пациентам выполнена катетерная абляция симпатических нервов почечных артерий. Оценка клинико-анамнестических, инструментально-диагностических и

Таблица 1

Характеристика пациентов с ХСН, включенных в исследование

Table 1

Characteristics of patients with CHF included in the study

Показатель	Первичная ДПА (n=32)	ДПА у нереспондеров СРТ (n=29)	p
Возраст, лет (Me (LQ; UQ))	53 (45; 66)	61 (57; 66)	0,622
Мужчины (%)	91	89	0,795
Женщины (%)	9	11	
Ишемическая кардиомиопатия (%)	56	54	0,876
Неишемическая кардиомиопатия (%)	44	46	0,875
ХСН (%)	ФК III	89	0,692
	ФК IV	11	
Сопутствующая патология (%)	ФП	38	0,747
	АГ	10	0,787
	СД	8	0,525

лабораторных параметров выполнялась до катетерной ДПА, а также через 6 и 12 месяцев после абляции. Респондерами ДПА считали пациентов с уменьшением КСО по данным ЭхоКГ на 15% и более относительно исходных значений (до выполнения ДПА).

У всех пациентов проводились сбор анамнестических данных и жалоб, объективный осмотр, измерение АД, ЧСС, регистрация ЭКГ в 12 отведениях. Для субъективной оценки качества жизни использовали Миннесотский опросник качества жизни больных хронической сердечной недостаточностью. Функциональный класс ХСН по NYHA определяли с применением теста 6-минутной ходьбы. Проводили холтеровское 24-часовое мониторирование электрокардиограммы. Для проведения СМАД использовали систему АВРМ-04, основанную на осциллометрическом методе. Измерения проводили с интервалом в 15 минут днем и 30 минут ночью.

Эхокардиографическое исследование осуществляли с использованием двухмерного и тканевого доплеровского режимов. Проанализированы следующие параметры: конечно-диастолический и конечно-систолический размеры (КДР и КСР) ЛЖ, конечно-диастолический и конечно-систолический объемы (КДО и КСО) ЛЖ, ФВ ЛЖ, поперечный и продольный размеры левого предсердия (ЛП1 и ЛП2), поперечный и продольный размеры ПЖ (ПЖ1 и ПЖ2), поперечный и продольный размеры правого предсердия (ПП1 и ПП2). Индекс нарушения локальной сократимости (ИЛС) вычисляли как сумму баллов анализируемых сегментов, разделенную на их общее количество. С использованием доплеровского режима определялось среднее давление в легочной артерии (ДЛА). Выполняли также оценку продольной деформации левого желудочка (2D speckle-tracking strain).

Для исключения активных воспалительных процессов в миокарде пациентам выполняли МРТ-исследование сердца с отсроченным контрастным усилением гадолинием.

Клинико-лабораторные исследования включали общий анализ крови, мочи и биохимический анализ крови: уровень мочевины, креатинина, С-реактивного белка (СРБ), NT-proBNP, ST2, матричной металлопротеиназы-1 (ММП-1), тканевого ингибитора ММП (ТИММП), ренина. Проводили расчет скорости клубочковой фильтрации

(СКФ). Концентрацию ММП-1 и ТИММП определяли иммуноферментным методом. Для оценки концентрации ST2 использовали диагностический набор Critical Diagnostics (США). NT-proBNP определяли методом магнитной сепарации с помощью иммунохемилюминесцентного анализатора Pathfast.

Анализ полученных данных проводили с помощью методов статистической обработки с использованием пакета программ Statistica 19.0 и SPSS 25.0. Номинальные данные представлены в виде абсолютной (n) и относительной частот (доля, выраженная в %), количественные данные – в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (LQ ; UQ). Сравнение групп по бинарному признаку выполняли с использованием точного двустороннего F -критерия Фишера. Количественные показатели двух независимых выборок сравнивали с использованием U -критерия Манна – Уитни. Достоверность попарно связанных значений (динамика показателей) оценивали при помощи парного T -критерия Вилкоксона. Для всех критериев и тестов величина критического уровня значимости принималась равной 0,05, т. е. различия признавались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемой выборке пациентов с ХСН к 12-му месяцу после катетерной абляции симпатических нервов почечных артерий выявлено 64% случаев уменьшения КСО (по данным ЭхоКГ) на 15% и более относительно значений до интервенционного лечения. В связи с этим для последующего анализа полученных результатов пациенты разделены на две группы: 1-я – респондеры ДПА ($n=39$), 2-я – нереспондеры ДПА ($n=22$).

В первую очередь была проведена сравнительная оценка влияния первичной ДПА и ДПА у нереспондеров СРТ (вторичная ДПА) на эхокардиографический показатель КСО ЛЖ и качество жизни. Пациенты после первичной и вторичной ДПА не различались по частоте положительного эхокардиографического ответа на эндоваскулярное лечение (66% и 62% соответственно, $p=0,896$). Помимо улучшения гемодинамики ЛЖ наблюдалось значительное повышение качества жизни пациентов (рис. 1). При этом исследуемые выборки пациентов с ХСН не различались по медианным значениям данного показателя как до, так и после эндоваскулярного лечения ($p=0,213$ и $p=0,704$ соответственно), что свидетельствует о сопоставимом влиянии первичной и вторичной ДПА на качество жизни пациентов с тяжелой ХСН.

По результатам корреляционного анализа не выявлено различий в направленности и силе связи значений изучаемых клинико-анамнестических, клинико-инструментальных, клинико-функциональных и лабораторных показателей с результирующей переменной (снижение значений КСО ЛЖ после ДПА на 15% и более) в группах пациентов с первичной и вторичной ДПА. В связи с этим для дальнейшего анализа все пациенты были классифицированы в 2 группы: группа 1 – респондеры ДПА (64%), группа 2 – нереспондеры ДПА (36%).

Параметры внутрисердечной гемодинамики в группе респондеров ДПА в течение 12 месяцев после интервенционного вмешательства демонстрирует табл. 2. К 6-му месяцу после ДПА наряду с уменьшением КСО ЛЖ ($p < 0,001$) отмечено статистически значимое снижение медианных значений КДО ЛЖ ($p=0,011$), ИЛС ($p=0,036$) и ДЛА ($p=0,018$). Вследствие снижения объемных показателей миокарда через 6 месяцев увеличивалась ФВ ЛЖ (с 32% (25; 34) до 40% (35; 43), $p=0,010$). Достигнутый к

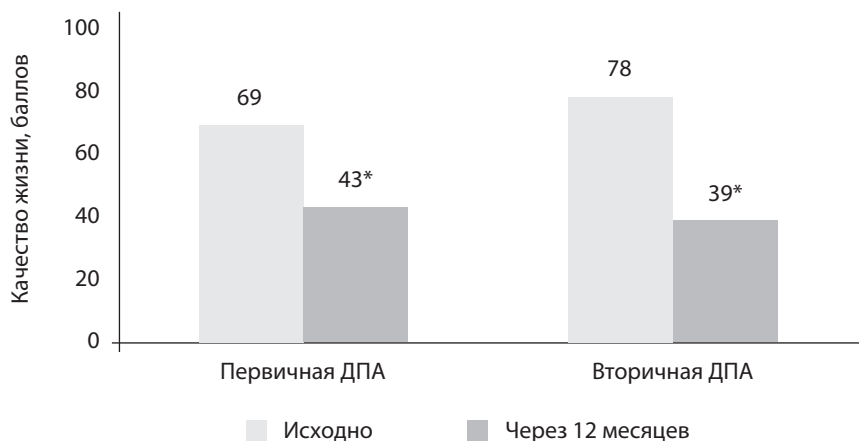


Рис. 1. Динамика показателя качества жизни через 12 месяцев после ДПА у пациентов с ХСН

Примечание: * достоверны различия с исходными данными ($p < 0,050$).

Fig. 1. Dynamics of quality of life index 12 months after RND in patients with CHF

6-му месяцу эффект эндоваскулярного лечения сохранялся и к 12-му месяцу наблюдения. При этом регресс КДО и КСО ЛЖ у респондеров отмечен и в период от 6 до 12 месяцев после ДПА ($p=0,033$ и $p=0,028$ соответственно).

В группе 1 уже через 6 месяцев после интервенционного вмешательства наблюдалась положительная динамика среднего показателя продольной деформации миокарда ЛЖ (с $-6,5\%$ ($-7,0$; $-6,0$) до $-9,4\%$ ($-10,2$; $-7,5$), $p=0,012$) с сохранением положительного эффекта лечения к 12-му месяцу исследования ($p=0,008$) (табл. 3). Изменение усредненного показателя продольной деформации было сопряжено с улучшением деформации миокарда ЛЖ в апикальной проекции (с $-5,1\%$ ($-6,3$; $-4,9$) до $-9,9\%$ ($-11,9$; $-5,9$) при $p=0,012$ через 6 месяцев и до $-9,8\%$ ($-10,9$; $-6,8$) при $p=0,008$ к 12-му месяцу после ДПА). Деформационные свойства ЛЖ, оцененные в 4-камерной проекции, улучшались только к 12-му месяцу после ДПА (с $-7,3$ ($-8,0$; $-6,0$) до $-10,2$ ($-10,6$; $-7,9$), $p=0,038$).

Изменение эхокардиографических показателей у нереспондеров ДПА не имело статистической значимости. Следует обратить внимание на то, что в группе 2 отмечена тенденция к увеличению через 12 месяцев после ДПА медианных значений КДО (с 235 мл (205; 268) до 263 мл (217; 333), $p=0,053$) и КСО ЛЖ (со 156 мл (137; 201) до 194 мл (140; 220), $p=0,054$).

Значимое улучшение ФВ ЛЖ у респондеров ДПА наблюдалось и по данным МРТ: увеличение с 26% (22; 30) до 31% (24; 38) через 6 месяцев ($p=0,028$) и до 40% (30; 48) через 12 месяцев после катетерной абляции симпатических нервов почечных артерий (рис. 2). В группе 2 не выявлено изменения ФВ ЛЖ через 6 месяцев после ДПА ($p=0,410$), но к 12-му месяцу отмечена тенденция к ее увеличению ($p=0,051$).

Пациенты групп 1 и 2 были сопоставимы по исходным показателям качества жизни, оцененного с помощью Миннесотского опросника «Жизнь с сердечной недостаточностью» (соответственно 49 (27; 53) баллов и 49 (37; 62) баллов, $p=0,341$). К 12-му месяцу после ДПА улучшение КЖ наблюдалось как у респондеров, так и у

Таблица 2
Динамика эхокардиографических показателей у респондеров ДПА (Me (LQ; UQ))
Table 2
Dynamics of echocardiographic parameters in RND responders (Me (LQ; UQ))

Показатель	Исходно	Срок после ДПА		p
		6 месяцев	12 месяцев	
		1	2	
ЛП1, мм	49 (47; 51)	48 (47; 49)	48 (47; 52)	$p_{1-2}=0,906$, $p_{1-3}=0,834$
ЛП2, мм	66 (63; 71)	64 (60; 65)	63 (60; 68)	$p_{1-2}=0,107$, $p_{1-3}=0,554$
КДР ЛЖ, мм	69 (63; 71)	66 (65; 69)	67 (65; 68)	$p_{1-2}=0,594$, $p_{1-3}=0,363$
КСР ЛЖ, мм	55 (53; 57)	53 (50; 56)	52 (50; 54)	$p_{1-2}=0,286$, $p_{1-3}=0,059$
КДО ЛЖ, мл	239 (197; 324)	203 (179; 250)	179 (155; 201)	$p_{1-2}=0,011$, $p_{1-3}=0,008$
КСО ЛЖ, мл	177 (126; 239)	117 (100; 160)	102 (91; 122)	$p_{1-2}<0,001$, $p_{1-3}<0,001$
ФВ ЛЖ, %	32 (25; 34)	40 (35; 43)	41 (39; 43)	$p_{1-2}=0,010$, $p_{1-3}=0,008$
ИЛС	2,3 (2,1; 2,4)	1,9 (1,9; 2,1)	1,9 (1,8; 2,1)	$p_{1-2}=0,036$, $p_{1-3}=0,035$
ПП1, мм	47 (44; 50)	44 (42; 44)	44 (42; 47)	$p_{1-2}=0,234$, $p_{1-3}=0,726$
ПП2, мм	61 (58; 67)	61 (58; 65)	60 (56; 66)	$p_{1-2}=0,726$, $p_{1-3}=0,594$
ПЖ1, мм	43 (42; 44)	43 (42; 43)	45 (41; 45)	$p_{1-2}=0,575$, $p_{1-3}=0,515$
ПЖ2, мм	77 (73; 81)	76 (74; 81)	76 (74; 78)	$p_{1-2}=0,401$, $p_{1-3}=0,735$
ДЛА, мм рт. ст.	39 (34; 39)	30 (27; 30)	30 (25; 39)	$p_{1-2}=0,018$, $p_{1-3}=0,017$

Таблица 3
Динамика показателей продольной деформации миокарда ЛЖ у респондеров ДПА (Me (LQ; UQ))
Table 3
Dynamics of LV myocardial longitudinal strain parameters in RND responders (Me (LQ; UQ))

Показатель продольной деформации	Исходно	Срок после ДПА		p
		6 месяцев	12 месяцев	
		1	2	
В апикальной проекции, %	-5,1 (-6,3; -4,9)	-9,9 (-11,9; -5,9)	-9,8 (-10,9; -6,8)	$p_{1-2}=0,012$, $p_{1-3}=0,008$
В 4-камерной проекции, %	-7,3 (-8,0; -6,0)	-7,8 (-8,2; -7,3)	-10,2 (-10,6; -7,9)	$p_{1-2}=0,093$, $p_{1-3}=0,038$
В 2-камерной проекции, %	-7,1 (-9,2; -6,2)	-7,1 (-10,3; -5,4)	-10,7 (-12,7; -5,2)	$p_{1-2}=0,499$, $p_{1-3}=0,093$
Деформация средняя, %	-6,5 (-7,0; -6,0)	-9,4 (-10,2; -7,5)	-10,3 (-11,8; -8,6)	$p_{1-2}=0,012$, $p_{1-3}=0,008$

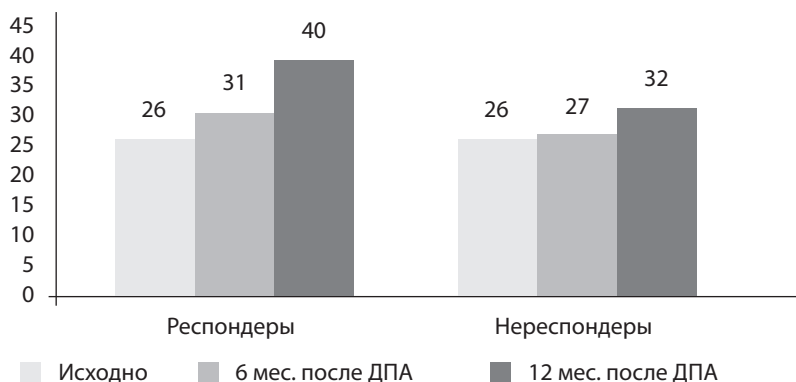


Рис. 2. Динамика показателя ФВ ЛЖ по данным МРТ у респондеров и нереспондеров ДПА
Fig. 2. Dynamics of LV EF parameters according to MRI in RND responders and nonresponders

нереспондеров ДПА, что подтверждало значимое уменьшение количества баллов по опроснику – до 18 (7; 27) в группе 1 ($p=0,008$) и до 32 (13; 44) в группе 2 ($p=0,001$).

До интервенционного вмешательства пациенты групп исследования не различались по пройденной дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (300 м (250; 350) в группе 1 и 268 м (225; 300) в группе 2 ($p=0,738$)). В обеих группах на этапе обследования через 6 месяцев после ДПА отмечено увеличение пройденного за 6 минут расстояния (до 400 м (380; 433) в группе 1 ($p<0,001$) и до 328 м (305; 355) в группе 2 ($p=0,008$)) с сохранением достигнутого эффекта к 12-му месяцу обследования (450 м (400; 536) в группе 1 и 400 м (355; 455) в группе 2).

Анализ данных суточного мониторингирования количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол по данным ХМ ЭКГ показал, что у респондеров ДПА через 12 месяцев после эндоваскулярного вмешательства на почечных артериях более чем в 2 раза уменьшилось медианное значение количества групповых желудочковых экстрасистол, чего не наблюдалось в группе сравнения (табл. 4). Изменений ЧСС через 6 и 12 месяцев после интервенционного вмешательства в группах исследования не выявлено.

В табл. 5 представлена динамика лабораторных показателей после ДПА. Положительный эхокардиографический ответ на абляцию почечных артерий сопровождался уменьшением к 12-му месяцу наблюдения значений маркера дисфункции ЛЖ NT-proBNP ($p=0,017$) и ТИММП ($p=0,028$).

Следует отметить, что матричные металлопротеиназы (ММП) и их ингибиторы наряду с длительным выделением ангиотензина II вносят определенный вклад в развитие фиброза сердца, почек и других органов [6, 7]. Миокардиальный фиброз является одним из показателей выраженной сердечной недостаточности. Снижение активности ММП-1 и повышение активности тканевого ингибитора металлопротеиназ (ТИММП) могут свидетельствовать о снижении внеклеточной утилизации коллагена I типа. Соотношение данных показателей может быть прогностическим критерием наличия фиброза миокарда и сосудов. В группе 2 не выявлено статистически значимых изменений концентрации NT-proBNP и ТИММП в крови в течение 12 месяцев после ДПА.

Таблица 4
Динамика общего количества одиночных и групповых экстрасистол за сутки до и после ДПА у пациентов с ХСН (Ме (LQ; UQ))
Table 4
Dynamics of total number of single and group premature beats per day before and after RND in patients with CHF (Me (LQ; UQ))

Показатель	Исходно	Срок после ДПА		p
		6 месяцев	12 месяцев	
	1	2	3	
Респондеры ДПА				
Суправентрикулярные экстрасистолы	0 (0; 0)	75 (0; 220)	3 (0; 97)	$p_{1-2}=0,143$, $p_{1-3}=0,144$
Желудочковые экстрасистолы	59 (31; 800)	61 (30; 1029)	76 (91; 118)	$p_{1-2}=0,575$, $p_{1-3}=0,374$
Групповые желудочковые экстрасистолы (≥ 3)	12 (3; 33)	6 (3; 18)	5 (0; 16)	$p_{1-2}=0,575$, $p_{1-3}=0,048$
Нереспондеры ДПА				
Суправентрикулярные экстрасистолы	4 (0; 17)	6 (0; 16)	8 (0; 38)	$p_{1-2}=0,477$, $p_{1-3}=0,139$
Желудочковые экстрасистолы	437 (119; 3917)	254 (90; 1679)	317 (17; 2141)	$p_{1-2}=0,112$, $p_{1-3}=0,156$
Групповые желудочковые экстрасистолы (≥ 3)	21 (5; 52)	18 (6; 48)	20 (5; 39)	$p_{1-2}=0,112$, $p_{1-3}=0,156$

Таблица 5
Динамика лабораторных показателей после ДПА у пациентов с ХСН (Ме (LQ; UQ))
Table 5
Dynamics of laboratory parameters after RND in patients with CHF (Me (LQ; UQ))

Показатель	Исходно	Срок после ДПА		p
		6 месяцев	12 месяцев	
	1	2	3	
Респондеры ДПА				
ММП-1, пг/мл	38 739 (31 634; 58 900)	28 750 (24 234; 35 254)	20 450 (26 667; 57 908)	$p_{1-2}=0,161$, $p_{1-3}=0,091$
ТИММП, нг/мл	400 (300; 508)	410 (273; 500)	288 (207; 400)	$p_{1-2}=0,311$, $p_{1-3}=0,028$
ST2, пг/мл	28,8 (25,2; 30,7)	27,3 (23,5; 29,0)	29,0 (21,8; 33,3)	$p_{1-2}=0,575$, $p_{1-3}=0,767$
NT-proBNP, пг/мл	1320 (900; 1375)	1060 (538; 1410)	235 (172; 750)	$p_{1-2}=0,214$, $p_{1-3}=0,017$
СРБ, мг/л	3,8 (1,4; 6,2)	0,8 (0,4; 1,1)	0,8 (0,5; 2,4)	$p_{1-2}=0,028$, $p_{1-3}=0,048$
Нереспондеры ДПА				
ММП-1, пг/мл	57 050 (43 200; 68 542)	48 359 (29 300; 60 202)	50 616 (31 630; 66 777)	$p_{1-2}=0,169$, $p_{1-3}=0,083$
ТИММП, нг/мл	500 (430; 520)	500 (432; 563)	500 (466; 615)	$p_{1-2}=0,678$, $p_{1-3}=0,767$
ST2, пг/мл	43,1 (32,5; 54,8)	37,9 (28,6; 49,5)	33,5 (24,1; 47,2)	$p_{1-2}=0,496$, $p_{1-3}=0,532$
NT-proBNP, пг/мл	1416 (811; 2190)	1481 (732; 2022)	900 (214; 1332)	$p_{1-2}=0,756$, $p_{1-3}=0,156$
СРБ, мг/л	3,1 (1,8; 5,4)	0,9 (0,6; 2,3)	2,3 (1,7; 3,3)	$p_{1-2}=0,003$, $p_{1-3}=0,064$

Уровень СРБ достоверно снижался через 6 месяцев у всех пациентов, которым выполнена ДПА (до 0,8 мг/л (0,4; 1,1) в группе 1 ($p=0,028$) и до 0,9 мг/л (0,6; 2,3) в группе 2 ($p=0,003$)). Однако к 12-му месяцу наблюдения у респондеров ДПА достигнутый результат сохранялся ($p=0,048$), а у лиц с отсутствием эхокардиографического ответа на абляцию почечных артерий отмечено увеличение медианы концентрации СРБ до исходного значения.

Исходно группы 1 и 2 были сопоставимы по оцениваемым параметрам ренальной функции: концентрации креатинина ($p=0,355$), мочевины ($p=0,777$), ренина ($p=0,365$) в сыворотке крови и значениям СКФ ($p=0,280$). Медианные значения данных показателей в течение 1 года наблюдения после ДПА как в группе 1, так и в группе 2 значимо не изменялись (табл. 6).

По данным интраоперационного ангиографического контроля, динамического ультразвукового контроля и доплер-оценки почечного кровотока на этапах наблюдения после ДПА осложнений после интервенционного вмешательства со стороны мочевыделительной системы также не было отмечено.

Анализ параметров СМАД в группах 1 и 2 после выполнения интервенционного вмешательства показал отсутствие статистически значимых изменений к 6-му и 12-му месяцам наблюдения.

Для определения показателей, ассоциированных с эхокардиографическим ответом на катетерную абляцию почечных артерий, был выполнен сравнительный анализ групп респондеров и нереспондеров ДПА по демографическим, анамнестическим, клинико-функциональным, эхокардиографическим и лабораторным показателям.

Таблица 6
Динамика показателей ренальной функции после ДПА у пациентов с ХСН (Me (LQ; UQ))
Table 6
Dynamics of renal function parameters after RND in patients with CHF (Me (LQ; UQ))

Показатель	Исходно	Срок после ДПА		p
		6 месяцев	12 месяцев	
	1	2	3	
Респондеры ДПА				
Ренин, пг/мл	43,6 (17,1; 52,5)	67,5 (40,5; 100,0)	44,0 (38,4; 54,8)	$p_{1-2}=0,401$, $p_{1-3}=0,767$
Креатинин, мкмоль/л	90 (77; 106)	87 (80,4; 102)	85 (80; 96)	$p_{1-2}=0,124$, $p_{1-3}=0,515$
Мочевина, ммоль/л	6,3 (6,1; 6,6)	5,2 (4,5; 5,7)	7,2 (5,8; 7,6)	$p_{1-2}=0,953$, $p_{1-3}=0,374$
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	87 (66; 90)	87 (70; 99)	78 (70; 101)	$p_{1-2}=0,953$, $p_{1-3}=0,273$
Нереспондеры ДПА				
Ренин, пг/мл	46,7 (24,2; 117,2)	64,7 (37,3; 128,0)	40,0 (30,0; 114,3)	$p_{1-2}=0,279$, $p_{1-3}=0,972$
Креатинин, мкмоль/л	80 (74; 98)	86 (74; 95)	89 (77; 106)	$p_{1-2}=0,182$, $p_{1-3}=0,496$
Мочевина, ммоль/л	6,5 (4,7; 9,0)	5,5 (4,6; 8,5)	8,3 (5,6; 9,0)	$p_{1-2}=0,535$, $p_{1-3}=0,820$
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	91 (75; 105)	84 (70; 99)	78 (68; 98)	$p_{1-2}=0,460$, $p_{1-3}=0,144$

Таблица 7

Показатели, ассоциированные с эхокардиографической эффективностью ДПА (Me (LQ; UQ))

Table 7

Parameters associated with RND echocardiographic response (Me (LQ; UQ))

Показатель	Респондеры ДПА	Нереспондеры ДПА	p
До ДПА			
Суточное количество желудочковых экстрасистол	59 (31; 800)	437 (119; 3917)	0,048
ТИММП, нг/мл	400 (300; 508)	500 (430; 520)	0,031
ST2, пг/мл	28,8 (25,2; 30,7)	43,1 (32,5; 54,8)	0,006
Через 12 месяцев после ДПА			
КДО ЛЖ, мл	179 (155; 201)	260 (206; 333)	0,007
ФВ ЛЖ, %	41 (39; 43)	32 (28; 35)	0,009
ДЛА, мм рт. ст.	30 (25; 39)	39 (34; 39)	0,043
Продольная деформация миокарда ЛЖ в 4-камерной проекции, %	-10,2 (-10,6; -7,9)	-6,4 (-7,6; -5,3)	0,002
Продольная деформация миокарда ЛЖ средняя, %	-6,8 (-8,0; -5,0)	-6,5 (-8,2; -5,0)	0,003
Тест 6-минутной ходьбы, м	450 (400; 536)	400 (355; 455)	0,048
Качество жизни, баллов	18 (7; 27)	32 (13; 44)	0,046

Отличительной особенностью нереспондеров ДПА явилось наличие значительно большего, чем у респондеров, числа желудочковых экстрасистол по данным холтеровского мониторирования, выполненного перед интервенционным вмешательством: соответственно 437 (119; 3917) и 59 (31; 800) экстрасистол в сутки ($p=0,048$) (табл. 7). Также группа 1 характеризовалась более низкими по сравнению с группой 2 значениями концентрации биомаркеров ST2 ($p=0,006$) и ТИММП ($p=0,031$) в крови.

При отсутствии исходных межгрупповых различий по параметрам внутрисердечной гемодинамики, продольной деформации ЛЖ и ДЛА на этапах обследования через 12 месяцев после ДПА у пациентов с положительным ответом на интервенционное лечение были достоверно меньше, чем у нереспондеров ДПА, медианы КДО ЛЖ ($p=0,007$), ДЛА ($p=0,043$), средней продольной деформации миокарда ЛЖ ($p=0,003$) и в 4-камерной проекции ($p=0,002$). Группа 1 также характеризовалась более высокими, чем в группе 2, значениями ФВ ЛЖ ($p=0,009$).

Несмотря на статистически значимую положительную динамику суммы баллов по Миннесотскому опроснику в обеих группах исследования, при обследовании пациентов через 12 месяцев после ДПА в группе 1 медианное значение данного показателя было меньше, чем в группе 2 ($p=0,046$), что свидетельствовало о более выраженном улучшении КЖ у респондеров ДПА. Аналогичные данные получены и при повторном проведении теста 6-минутной ходьбы: через 12 месяцев после катетерной денервации почечных артерий переносимость нагрузки у респондеров ДПА была лучше, чем у нереспондеров ($p=0,048$).

■ ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХСН ФК III–IV следствием эхокардиографического ответа на ДПА (уменьшение КСО ЛЖ на 15% и более), выявленного в 64% случаев к 12-му месяцу наблюдения, явилось значимое увеличение ФВ ЛЖ ($p=0,008$) и снижение ИЛС

миокарда ($p=0,035$). У респондеров ДПА улучшение сократительной способности миокарда сопровождалось уменьшением ДЛА ($p=0,018$) и среднего показателя продольной деформации миокарда ЛЖ ($p=0,012$) уже через 6 месяцев после интервенционного лечения с сохранением положительной динамики в период от 6 до 12 месяцев наблюдения ($p=0,017$ и $p=0,008$ соответственно).

2. После ДПА отмечены уменьшение суточного количества групповых ЖЭС ($p=0,048$), снижение концентрации NT-proBNP ($p=0,017$), ТИММП ($p=0,028$) и СРБ ($p=0,028$) в крови.
3. Независимо от эхокардиографического ответа на катетерную абляцию почечных артерий качество жизни и результаты теста 6-минутной ходьбы в течение 6 месяцев улучшились у всех пациентов. Через 12 месяцев у респондеров ДПА количество баллов по Миннесотскому опроснику было меньше ($p=0,046$), а пройденная за 6 минут дистанция – больше ($p=0,048$), чем у нереспондеров ДПА.
4. После ДПА не зафиксировано случаев жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма, клинически значимых изменений суточного профиля артериального давления и показателей ренальной функции.
5. Эхокардиографический эффект ДПА у пациентов с ХСН ФК III–IV связан с такими исходными показателями, как суточное количество групповых желудочковых экстрасистол ($p=0,048$), концентрация в крови лабораторных маркеров фиброза миокарда: ST2 ($p=0,020$) и ТИММП ($p=0,020$).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Clayton S.C., Haack K.K., Zucker I.H. Renal denervation modulates angiotensin receptor expression in the renal cortex of rabbits with chronic heart failure. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2011;300(1):F31–F39.
2. Nozawa T. Effects of long-term renal sympathetic denervation on heart failure after myocardial infarction in rats. *Heart Vessels*. 2002;16(2):51–56.
3. Davies J.E. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: Primary outcome from REACH-Pilot study. *Int. J. of Cardiol.* 2013;162(3):189–192.
4. Taborsky M. Renal Denervation Shows Promise for Heart Failure, Ongoing Success Against Hypertension [Electronic resource]: The effect of renal denervation in patients with advanced heart failure: The OLOMOUC I study. Paper presented at European Society of Cardiology Congress, August 27, 2012, Munich, Germany. Available at: <https://www.tctmd.com/news/renal-denervation-shows-promise-heart-failure-ongoing-success-against-hypertension>
5. Böhm M. Renal denervation and heart failure. *Europ. J. of Heart Failure*. 2014;16:608–613.
6. Lindsa M.M., Maxwell P., Dinn F.G. TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. *Hypertension*. 2002;40(2):136–141.
7. Egorova E.N. Markers of systemic inflammation and matrix metalloproteinase / Tissue inhibitor of metalloproteinase system at different stages of chronic heart failure. *Medical Immunology*. 2012;14(1-2):139–142. (in Russian)