

© М.Л. ДВАЛИ, С.Ю. СЕРГУЛАДЗЕ, О.В. СОПОВ, 2024

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2024

УДК 616.12-008.318-08

DOI: 10.15275/annaritmol.2024.1.7

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОАБЛАЦИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ АРИТМИЙ

Тип статьи: обзорная статья

М.Л. Двали, С.Ю. Сергуладзе, О.В. Сопов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Рублевское ш., 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Двали Михаил Леонидович, сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0009-0001-3403-5485, e-mail: dvaliml@yandex.ru

Сергуладзе Сергей Юрьевич, д-р мед. наук, ст. науч. сотр., заведующий отделением; orcid.org/0000-0001-7233-3611

Сопов Олег Валентинович, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0001-7071-0989

Проблема внезапной сердечной смерти (ВСС) продолжает оставаться одним из наиболее актуальных и сложных вызовов. Смертность в Российской Федерации от ВСС в абсолютных числах превышает 250 тыс. ежегодно. Несмотря на значительные достижения в области кардиологии и аритмологии, ВСС продолжает быть основной причиной смертности во всем мире, превышая суммарные значения смертности от таких тяжелых заболеваний, как инсульт, рак легкого, рак молочной железы и СПИД. На настоящий момент имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) – самый эффективный метод лечения и профилактики желудочковых нарушений ритма, однако несет в себе как груз осложнений, связанных с имплантацией ИКД, включая снижение качества жизни пациента, так и финансовое бремя, оставляя цифру необходимых ежегодных имплантаций недостижимой даже для самых крупных экономик мира. Множество исследований направлено на изучение комплексных механизмов, лежащих в основе желудочковых нарушений ритма, и на поиск иных эффективных методов. Одной из таких методик является модификация и временная блокада звездчатого ганглия, показавшая себя как эффективный метод купирования медикаментозно-резистентного электрического шторма желудочков. Несмотря на эффективность, метод не получил повсеместного применения. Междисциплинарная природа блокады звездчатого ганглия затрудняет его освоение специалистами. Теоретическая основа, берущая начало в 1940-х годах, долгое время формировалась физиологами, нейрофизиологами, долго не попадала в поле зрения электрофизиологов. Проведем систематический обзор теоретической основы методики десимпатизации сердца и пути формирования данной концепции. Современные работы исследователей лишь подтверждают необходимость исследования роли «нейрокардиологии» в ВСС. Выявление повышения нервного фактора роста (NGF) и белка GAP43, приводящих к симпатической гипериннервации в острый период инфаркта миокарда, обосновывает эффективность применения бета-блокаторов в качестве терапии для профилактики желудочковых нарушений ритма. Методы профилактики и лечения, направленные на модуляцию симпатической активности, включая симпатэктомию и блокаду звездчатого ганглия, демонстрируют обнадеживающие результаты в снижении частоты жизнеугрожающих аритмий и представляют собой важное направление в улучшении прогноза для пациентов с высоким риском ВСС.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, десимпатизация структур сердца, кардионейроабляция, звездчатый ганглий, ганглионарные сплетения

THEORETICAL JUSTIFICATION FOR THE USE OF NEUROABLATION IN THE PREVENTION OF LIFE-THREATENING ARRHYTHMIAS

M.L. Dvali, S.Yu. Serguladze, O.V. Sopov

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, 121552, Russian Federation

Mikhail L. Dvali, Cardiovascular Surgeon; orcid.org/0009-0001-3403-5485, e-mail: dvaliml@yandex.ru

Sergey Yu. Serguladze, Dr. Med. Sci., Senior Researcher, Head of Department; orcid.org/0000-0001-7233-3611

Oleg V. Sopov, Cand. Med. Sci., Cardiovascular Surgeon; orcid.org/0000-0001-7071-0989

The issue of sudden cardiac death (SCD) remains one of the most pressing and complex challenges. In the Russian Federation, the annual mortality from SCD, in absolute numbers, exceeds 250 thousand. Despite significant advancements in cardiology and arrhythmology, SCD continues to be a leading cause of mortality worldwide, surpassing the total mortality rates of severe diseases such as stroke, lung cancer, breast cancer, and AIDS. Currently, the implantable cardioverter-defibrillator (ICD) is the most effective method for treating and preventing ventricular rhythm disorders. However, it carries the burden of complications associated with ICD implantation, reduces the patient's quality of life, and poses a financial burden, making the number of necessary annual implants unattainable even for the world's largest economies. Numerous studies focus on exploring the complex mechanisms underlying ventricular rhythm disorders and seeking other effective methods. One such technique is the "modification and temporary blockade of the stellate ganglion," which has proven to be an effective method for managing medication-resistant ventricular electrical storms. Despite its effectiveness, the method has not gained widespread application. The interdisciplinary nature of the stellate ganglion blockade complicates its mastery by specialists. The theoretical foundation, dating back to the 1940s, was long formed by physiologists, neurophysiologists and overlooked by electrophysiologists. We will conduct a systematic review of the theoretical basis of the heart de-sympathization technique and the formation of this concept. Recent research only confirms the need to explore the role of "neuro-cardiology" in SCD. Identifying the increase in nerve growth factor (NGF) and GAP43 protein, which lead to sympathetic hyperinnervation during the acute phase of myocardial infarction, justifies the effectiveness of beta-blocker therapy in preventing ventricular rhythm disorders. Preventive and therapeutic methods aimed at modulating sympathetic activity, including sympathectomy and stellate ganglion blockade, show promising results in reducing the frequency of life-threatening arrhythmias and represent an important direction in improving the prognosis for patients at high risk of SCD.

Keywords: sudden cardiac death, desympathization of heart structures, cardioneuroablation, stellate ganglion, ganglionic plexuses

Введение

Внезапная сердечная смерть (ВСС) – термин, обозначающий смерть, наступающую у компенсированных или даже относительно здоровых пациентов, развивающуюся в период от считанных минут до нескольких часов [1]. При оценке структуры ВСС в качестве нозологической формы 83% занимают фибрилляция желудочков (ФЖ) и желудочковая тахикардия (ЖТ). По мировым оценкам, встречаемость ВСС достигает 162 случая на 100 тыс. человек в год в США [2]. В Китае встречаемость оценивается в 48,7 случая на 100 тыс. человек в год [3]. В Российской Федерации приблизительные оценки говорят о 170 случаях на 100 000 человек в год, что в пересчете на все население страны превосходит отметку в 250 тыс. событий ежегодно [4]. ВСС – это не только клинически, но и чрезвычайно важная социальная проблема, занимающая одно из ключевых мест во внимании общественного здравоохранения. Из-за отсутствия специфических предикторов данного состояния методы борьбы направлены на профилактику развития и купирования приступа. На настоящий момент имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД), бесспорно, самый эффективный метод лечения и профилактики желудочковых нарушений ритма, однако связан с осложнениями после его имплантации, включая сниже-

ние качества жизни пациента, и с финансовой нагрузкой, что оставляет цифру необходимых ежегодных имплантаций недостижимой даже для самых крупных экономик мира [5]. В связи с этим улучшение существующих методов терапии и профилактики, а также разработка новых на данный момент остаются актуальным направлением в аритмологических сообществах всех странах.

Модификация и временная блокада звездчатого ганглия, проявившие себя как эффективный метод купирования медикаментозно-резистентного электрического шторма желудочков [6], имеют доказательную базу с 1979 г. [7], однако не получили широкого распространения. Причина тому – междисциплинарная природа подхода: кардиохирургия, электрофизиология и нейрофизиология. Проведем систематизацию теоретической базы методики десимпатизации сердца и обоснование клинической эффективности профилактики ВСС.

Связь ВСС и инфаркта миокарда

Приступая к поиску причинно-следственных связей желудочковых аритмий, нельзя оставить без внимания корреляцию жизнеугрожающих нарушений ритма с предшествующим инфарктом миокарда. В анамнезе у 75% пациентов с ВСС присутствовали ишемические повреждения сердца [8]. Рассматривая

острый инфаркт миокарда (ОИМ) как нарушение реализации потребностей миокарда в кислороде, установили, что он приводит не только к структурным изменениям (создание субстрата в виде рубцовой ткани), но и к снижению фракции выброса (ФВ), к запуску каскадных процессов репарации, пролиферации (в частности, к высвобождению внутриклеточных нейротрофинов) [9]. Система, включающая в себя столь большое число переменных, требует тщательного доказательства причинно-следственных отношений между элементами [10]. Существует ряд экспериментальных моделей, в которых желудочковые тахикардии провоцировались как в присутствии, так и в отсутствие структурных изменений миокарда [11]. Современные данные о структуре взаимосвязи ОИМ и ВСС выглядят так: на 1000 случаев ВСС приходится 750 пациентов, перенесших ОИМ, – 75%, тем временем на 1000 случаев инфаркта миокарда приходится 122 случая ВСС, составляя 8,2%, [8]. Риск развития ВСС в первый месяц после ОИМ составляет 1,4%, со второго месяца до двух лет после ОИМ ежемесячные риски составляют 0,14%, а при снижении ФВ левого желудочка (ФВ ЛЖ) ниже 30% повышение риска развития жизнеугрожающей аритмии достигает 10% [12]. Значения такого масштаба более чем существенны и требуют принятия незамедлительных мер. Эмпирически было выявлено, что бета-блокаторы снижают риски развития ВСС (данная позиция закреплена в рекомендациях по профилактике ЖТ/ФЖ) [13], но симпатической природе данного процесса уделено чрезвычайно мало внимания (по оценке базы PubMed, 200 публикаций против 20 при запросе на английском языке). По причине этого проведем систематическую оценку объективных данных о связях ВСС с вегетативной нервной системой как на фоне ОИМ, так и без такового.

Стресс и ВСС

Первые шаги в изучении физиологических основ десимпатизации начинались с исследований о связях между стрессом и ВСС. Стрессовые состояния человека и нарушения ритма (в том числе желудочковая экстрасистолия – ЖЭ, ЖТ, ФЖ) прочно закреплены в фольклоре (сердце «замерло» при испуге, «ушло в пятки» и прочее). Первое применение научных методов к вопросу «может ли вегетативная нервная система приводить к жизнеугрожающим аритми-

ям» датируется 1940 г. Исследования 80-летней давности демонстрируют развитие асистолии на фоне гиперваготонии у малых млекопитающих в условиях критического стресса [14]. Однако данные модели не стоит учитывать, ведь они не применимы к человеку, так как средняя масса миокарда малых лабораторных животных меньше на несколько порядков (1–3 г в сравнении с 200–300 г у взрослого человека) [15]. Для возникновения и поддержания аритмий необходимо достижение уровня «критической массы» миокарда [16]. Объем сердца исследовательских моделей должен быть соизмерим с объемом органа изучаемой группы, с размером сердца человека. Первые объективные исследования на крупных животных опубликованы группой В. Liang et al. «Корреляция между уровнем циркулирующих катехоламинов и уязвимостью желудочков к электрическим импульсам во время психологического стресса у собак в сознании» [17]. У семи здоровых собак под внутривенным наркозом пентобарбиталом натрия (20 мг/кг) трансвенозным доступом был проведен биполярный катетер в верхушку правого желудочка сердца с целью записи эндокардиальной активности и дальнейшей стимуляции. Также для мониторинга артериального давления и забора крови с целью определения уровня катехоламинов трансартериально в восходящий отдел аорты был позиционирован катетер. Проводилась оценка резистентности миокарда желудочков к индукции фибрилляции, которая определялась посредством проведения программируемой стимуляции с последовательным снижением интервала сцепления (ИС) дополнительного импульса (снижая ИС на 5 мс шаг за шагом) до достижения –30 мс ниже эффективного рефрактерного периода. Критериями эффективности выступали зарегистрированные стабильные эхоответы. Стабильным ответом считался зарегистрированный эхокомплекс, возникший в ответ на стимул, в двух проведенных стимуляциях из трех при сохранном интервале сцепления. В случае если критерий эффективности не был достигнут, амплитуду стимуляции повышали и начинали процедуру поиска сначала, до момента достижения критериев.

Эксперимент заключался в определении резистентности миокарда к индукции и поддержанию желудочковых аритмий в зависимости от условий окружающей среды: стрессовой

или не стрессовой. В качестве стрессовой среды, в которую животное переводили, выступало звукоизолированное помещение, где отсутствовали любые раздражители и животное могло находиться в расслабленном состоянии. Стрессовая обстановка предполагала как перевод в освещенное, шумное помещение, так и использование электрического ошейника Павлова. Перед проведением электрофизиологического исследования (ЭФИ) проводили трехдневную сенсibilизацию к раздражителям: животное переводили в среду стресса с нанесением спонтанных электрических стимулов через ошейник, однако далее, во время ЭФИ, разряды не наносились, и стресс был обусловлен исключительно памятью собак. Оценку уровня катехоламинов проводили до проведения ЭФИ, вне зависимости от среды нахождения.

Результаты представлены на рисунке 1. Уровень катехоламинов во время перехода в стрессовую обстановку увеличилсякратно: уровень норадреналина в плазме крови увеличился

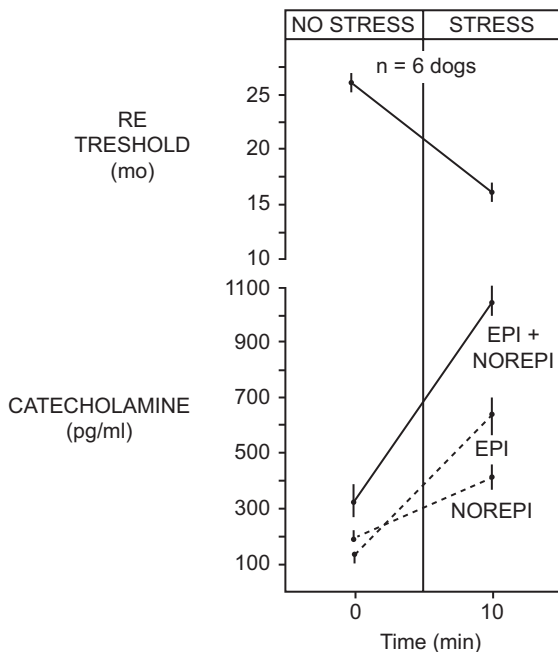


Рис. 1. Статистический анализ был проведен с использованием парного t-теста Стьюдента. Все значения выражены как среднее \pm стандартная ошибка среднего ($\text{mean} \pm \text{SEM}$). Относительные плазменные уровни норадреналина. Относительный уровень норадреналина (NE) и эпинефрина (E) в двух различных психологических средах. В нестрессовой обстановке в клетке преобладающим катехоламином был NE (соотношение $\text{NE/E} = 1,35$). Для сравнения: в стрессовой обстановке уровень E стал преобладающим катехоламином (соотношение $\text{NE/E} = 0,60$) (адаптировано из [17])

в 2 раза ($p < 0,05$), уровень эпинефрина – в 4 раза ($p < 0,01$). Параллельно с этим было выявлено значительное снижение резистентности миокарда к аритмиям в стрессовой среде – более чем на 41% ($p < 0,01$).

Эта публикация дает основания расценивать эффект катехоламинов как проаритмогенный, в контексте желудочковых нарушений ритма, однако дизайн исследования не позволяет выделить нейрональный вклад в аритмогенез, маскируя его эффектами циркулирующих катехоламинов.

Связь центральной нервной системы и ВСС

Следующим шагом в изучении роли симпатической системы в индукции ФЖ/ЖТ выступило исследование, выделяющее непосредственно связь центральной нервной системы (ЦНС) и сердца. Аналогичная оценка снижения порога индукции ФЖ была проведена при прямой стимуляции ЦНС в работе С.Н. Носкман et al. [18]. В качестве моделей также выступали собаки. Стимуляцию проводили посредством двух электродов размером 0,254 мм в диаметре, с расстоянием между полюсами в 1 мм и глубиной имплантации в 0,5 мм, которые были имплантированы в области промежуточного и среднего мозга. От начала подачи импульсов и до 20-й секунды после их прекращения регистрировалось развитие синусовой тахикардии с появлением частой ЖЭ по типу бигеминии, тригеминии, индукцией ЖТ и в некоторых случаях ФЖ (рис. 2).

Проведение прямой стимуляции ЦНС вызывает следующие вопросы: «Какая часть вегетативной нервной системы была подвергнута стимуляции (симпатическая или парасимпатическая) и какая ответственна за развитие желудочковых преждевременных сокращений? Специфична ли стимуляция?» [19]. Исходя из этого, собакам из исследуемой группы пересекли билатерально ствол блуждающего нерва, что никак не сказалось на эффектах стимуляции ЦНС. Однако нанесение стимулов дистальнее пересечения правого блуждающего нерва приводило к ярко выраженным эффектам, проявляющимся асистолией и элиминацией желудочковых экстрасистолий (купированию эффектов стимуляции ЦНС) (рис. 3).

Данные эффекты необходимо было подтвердить медикаментозно: животным выполнялась в/в бета-адренергическая блокада с примени-

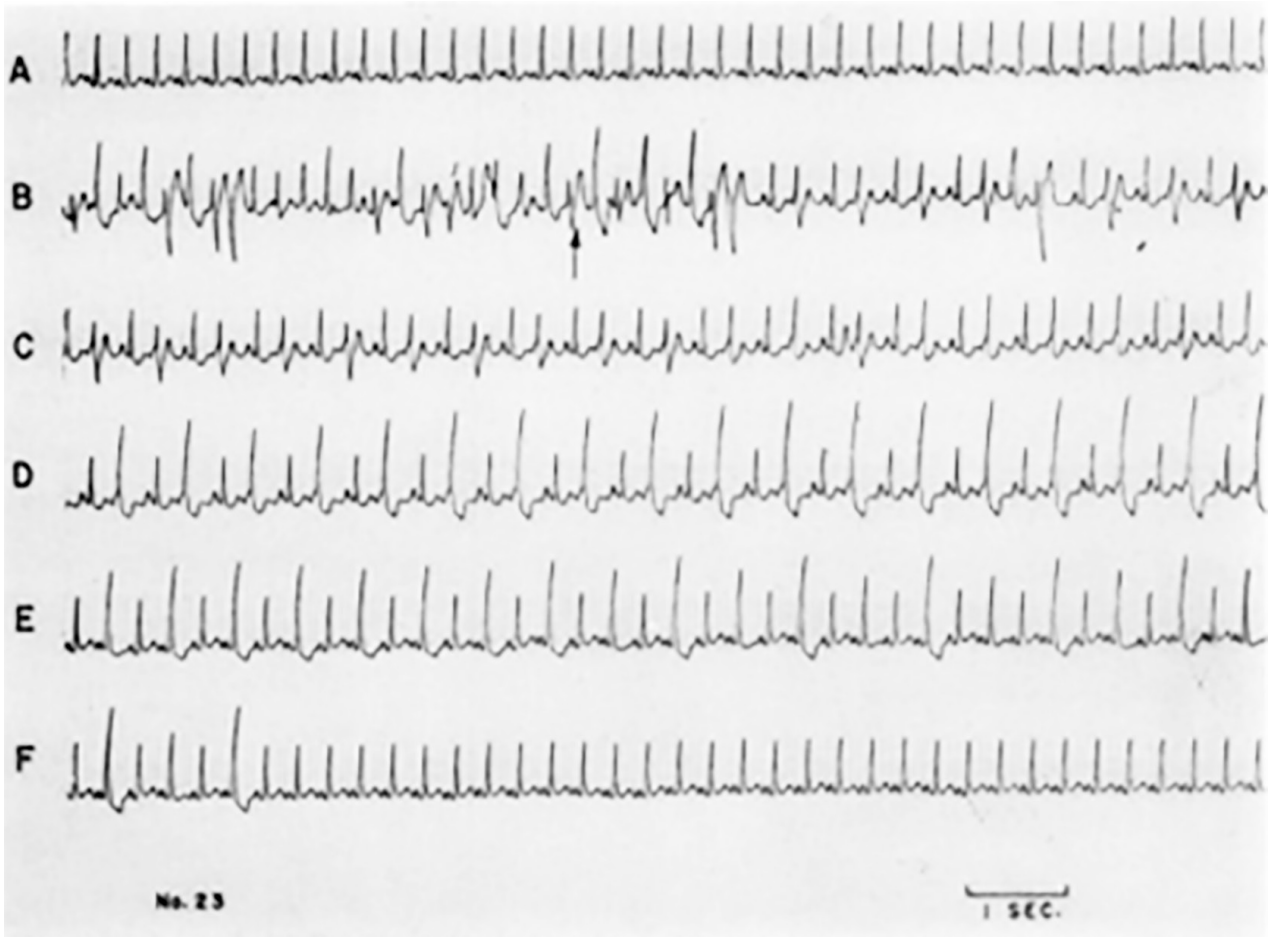


Рис. 2. Запись II стандартного отведения ЭКГ. Спектр аритмий, зарегистрированный у животных после проведенной ваготомии, вызванных электрической стимуляцией вентромедиальной области гипоталамуса:

А – контрольная запись; В – стрелка указывает на прекращение стимуляции (через 60 с после ее начала); С – преждевременные сокращения желудочков с последующими слитными сокращениями; D–E – сокращения слияния; F – спонтанное восстановление синусового ритма (адаптировано из [18])

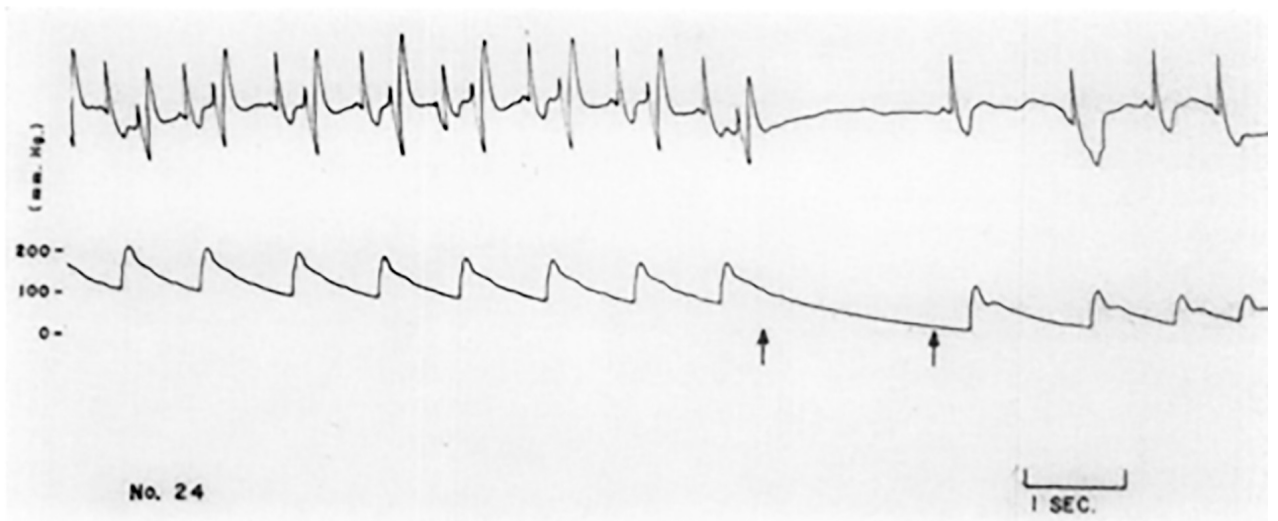


Рис 3. Преждевременные сокращения желудочков, вызванные электрической стимуляцией локуса в мезенцефалической ретикулярной формации.

Стрелки указывают на начало и завершение стимуляции правого вагуса дистальнее пересечения (адаптировано из [18])

ем пропранолола (1 мг/кг массы тела), что приводило к полной элиминации желудочковых нарушений ритма. На основании данной работы можно сформировать следующие концепции:

– желудочковые нарушения ритма, возникшие во время исследования ЦНС, имеют симпатическую природу;

– стимуляция парасимпатического нерва приводит к купированию приступов ЖТ симпатической природы. Эффект элиминации ЖЭ наблюдался также и при в/в введении пропранолола (бета-блокатора), что выступает в роли доказательства симпатической части ВНС.

Если продвигаться дальше по «дорожной карте» исследований по поиску методов профилактики ВСС, то после выявления причинно-следственных связей целью становится формирование практических концепций: на какой механизм и каким методом воздействовать. На этом этапе параллельно начали формироваться два направления: изучение протективных эффектов парасимпатической системы от ВСС [20] и поиск методов десимпатизации желудочков [21]. Объектом хирургической модуляции стал звездчатый ганглий как связующее звено между ЦНС и сердцем. Однако перед применением необходимо подтверждение корконтантности электрофизиологических эффектов между симпатическими центрами ЦНС и звездчатым ганглием.

Звездчатый ганглий и ВСС

Знаковым, фундаментальным исследованием стала работа группы авторов S. Zhou et al., поставивших своей целью выявление корреляции между спонтанным повышением симпатической активности звездчатого ганглия и возникновением сердечной аритмии [22]. У 14 собак была выполнена левая торакотомия с последующей имплантацией радиотрансмиттера к аксонам звездчатого ганглия и затем подшиванием кожных электродов для непрерывной записи поверхностного ЭКГ. Восемью особям из числа экспериментальной группы были выполнены абляция АВ-узла с последующим созданием полного поперечного блока (для исключения гипероценки связанных с тахиформами наджелудочковых аритмий), подшивание стимулятора в режиме VVI 40, перевязка передней межжелудочковой артерии в дистальной трети с целью создания субстрата инфаркта. Наблюдения с непрерывной записью ЭКГ и активно-

сти звездчатого ганглия продолжались от 40 до 100 дней. При получении первых записей со звездчатым ганглием отмечено, что нейрпотенциалы подразделяются морфологически на два паттерна активности: частая низкоамплитудная (low-amplitude burst discharge activity; LABDA) и редкая высокоамплитудная (high-amplitude spike discharge activity; HASDA). Несмотря на частотные и амплитудные различия, данная активность всегда ознаменовывала акселерацию ритма и регистрировалась перед 177 (86,3%) из 205 желудочковых аритмий (рис. 4). Характерным также являлось восьмикратное увеличение активности звездчатого ганглия вслед за индукцией фибрилляции желудочков, как ответ на гипотонию (рис. 5).

Статистически связь активности звездчатого ганглия и желудочковых нарушений ритма была доказана. Без ответа оставался вопрос, является ли активность звездчатого ганглия индуктором аритмии или маркером, не оказывающим самостоятельного эффекта. Прямая стимуляция звездчатого ганглия привела к интересным результатам: в экспериментальной группе резистентность к стимулам значительно уступала таковой в контрольной группе [22]. Однако в обеих группах стимуляция ганглия приводила к желудочковым аритмиям, что доказывает концепцию: звездчатый ганглий может быть местом приложения модуляции симпатической активности.

Звездчатый ганглий, ОИМ и ВСС

Приведенные исследования доказывают важность роли симпатических отделов ВНС, закрепляют за звездчатым ганглием роль кондуктора и индуктора аритмий. Несмотря на это, исследования не дают ответа на вопрос, по какой причине инфаркт миокарда так значительно снижает резистентность к фибрилляции желудочков [8]. Безусловно, постинфарктный рубец создает субстрат, участвующий в аритмогенезе, но данная концепция не учитывает структурные и гуморальные последствия (ОИМ) [23]. Группа авторов Sh. Zhou et al. в своих исследованиях учли большое число переменных и выявили механизм увеличения плотности и площади синаптических окончаний после ОИМ [24]. Изучалось острое повышение концентрации в крови факторов роста нервной ткани (nerve growth factor – NGF), протеина 43, ассоциированного

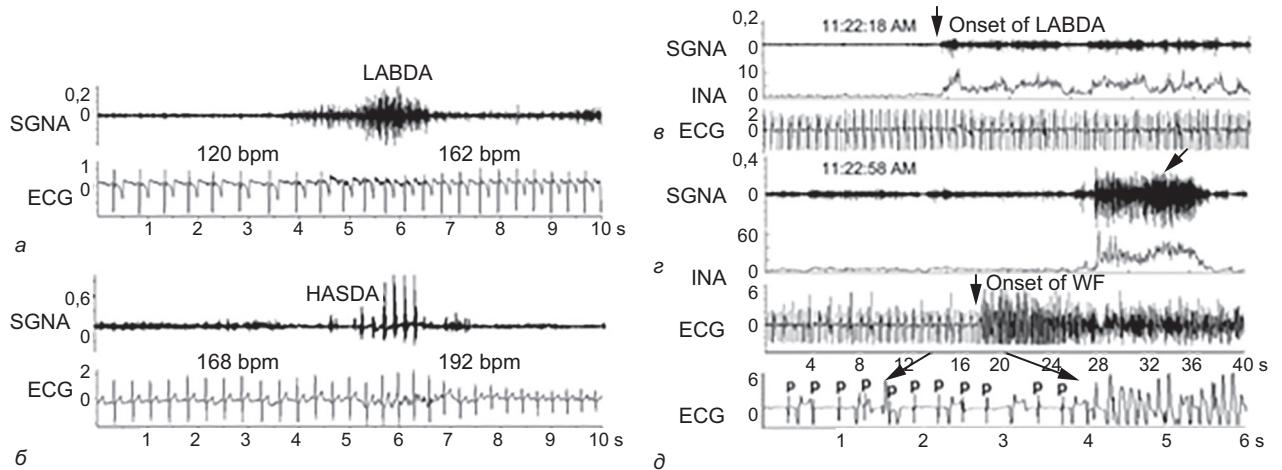


Рис. 4. Паттерны аксональной активности левого звездчатого ганглия (SGNA) у нормальной контрольной собаки (*a*, *б*), пример повышенной активности левого SGNA, предшествующей фибрилляции желудочков (VF) и ВСС (*в-д*):

a – низкоамплитудная разрядная активность (LABDA); *б* – спайковая высокоамплитудная активность (HASDA); *в* – повышенная активность LABDA привела к ускоренному идиовентрикулярному ритму; *г* – VF произошла примерно через 40 с; *д* – 6-секундная запись с рис. 4, г. И LABDA, и HASDA были связаны с ускорением сердечного ритма, показанным на одновременно записанной ЭКГ. INA – интегрированная нервная активность; P – волна P, которая диссоциирована от активации желудочков из-за полной АВ-блокады. Единицы для SGNA, ЭКГ и INA указаны в милливольтгах

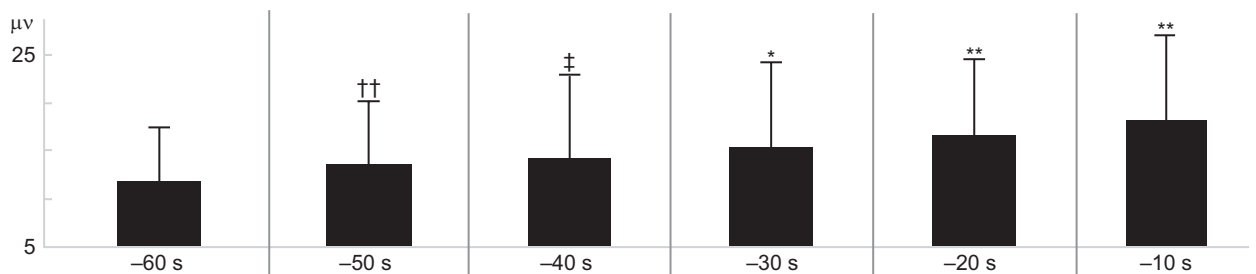


Рис. 5. Количественный анализ активности нервов звездчатого ганглия (SGNA) перед началом желудочковой тахикардии (ЖТ). SGNA, усредненная по каждому 10-секундному сегменту в течение 1 мин до начала 70 эпизодов ЖТ. Близость к приступу ЖТ коррелировала с увеличением средней SGNA. Тест Фишера выявил статистически достоверную положительную связь между нарушениями ритма и симпатической активностью $p < 0,0001$ (адаптировано из [22]).

с ростом (growth associated protein 43 GAP43), а также иных нейротрофов после ОИМ. Уровень данных маркеров оценивался в области инфаркта, в интактных областях свободной стенки левого желудочка и в области левого звездчатого ганглия. Показатели оценивали в динамике, начиная с момента ишемического повреждения миокарда и до одного месяца после него, а также транскардиально (разница в концентрации нейротрофинов между коронарным синусом и аортой). В эксперимент включили 14 собак; у которых вызвали ОИМ на открытом сердце прямой перевязкой передней межжелудочковой артерии, а также еще 7 особей с ОИМ, вызванным внутрисосудистым баллоном (метод инициирования инфаркта миокарда статистически значимой

разницы на результаты не оказал). Исходные анализы крови забирали интраоперационно, из коронарного синуса (КС) и из аорты одновременно, оценивали в начале операции, затем через 0,5, 1,5, 2,5 и 3,5 ч после развития ОИМ. Были созданы следующие группы, разделенные по времени наблюдения: 3,5 ч ($n=3$), 3 дня ($n=5$), 1 нед ($n=10$) и 1 мес ($n=3$) после ОИМ. По окончании срока наблюдения проводили повторную операцию с забором крови и тканей с целью дальнейшего гистологического исследования.

Обнаружено, что развитие ОИМ приводит к немедленному повышению концентрации NGF транскардиально, что, свидетельствует о высвобождении NGF из поврежденных клеток сердца. Анализ экспрессии мРНК ней-

рофиламентов (в соме и отростках нейронов) и синаптофизина (маркера синаптогенеза) выполнялся посредством qRT-PCR, в реальном времени. При гистохимическом анализе отмечали первые признаки пролиферации нейронов уже через 3,5 ч, и хотя экспрессия РНК нейротрофов (GAP43, NGF) в инфарктном участке была значительно выше, чем в интактных участках ЛЖ, общая итоговая плотность GAP43-позитивных нервов в здоровой ткани превышала их плотность в ишемизированной области. Это дает основания считать, что механизм репарации повышает плотность нейронов во всем сердце, а не только в зоне инфаркта. Важно отметить, что уровень NGF и GAP43 также увеличивался в звездчатом ганглии, однако экспрессия мРНК осталась изначальной. Эти данные позволяют предположить, что увеличение уровней NGF и GAP43 в звездчатом ганглии связано с ретроградным аксональным транспортом из инфарктного участка [25].

Если суммировать данные всех приведенных исследований, то можно сделать вывод, что механизмы репарации (повышение экспрессии нейротрофов NGF и GAP43) приводят к пролиферации нейронов и за пределами сердца – в области звездчатого ганглия вызывают генерализованное увеличение плотности нейронов по всему сердцу, но реализация достигает большей степени в интактном миокарде ЛЖ, нежели в инфарктном участке. Активная пролиферация кардиальных нейронов, приводящая к симпатической гипериннервации, сохранялась в сроки до 1 мес после ОИМ, что подтверждалось возвратом концентрации циркулирующего NGF к исходным значениям. Среди особей наблюдались значительные межиндивидуальные вариации в системной концентрации NGF в сыворотке крови, что свидетельствует об индивидуальных различиях в генетическом контроле механизмов репарации, приводящих в свою очередь к различиям в уровне постинфарктного симпатического гипертонуса. Ссылаясь на результаты статьи L. Chang.-Yi et al. [26], в которой доказано, что частота жизнеугрожающих аритмий в группе с высокой плотностью нервной ткани выше, можно сделать вывод, что ВСС вследствие инфаркта инициируются в том числе и по причине симпатического гипертонуса, на профилактику которого мы способны влиять.

Симпатэктомия и ВСС

Медикаментозные методы профилактики последствий ОИМ, такие как симпатоингибирование, несмотря на положительные результаты, неблагоприятные осложнения, связанные с генерализованным угнетением симпатической активности (например, усталость, импотенция) [27], ограничивают применение этих методов лечения. Методика торакальной симпатэктомии частично преодолевает эти ограничения и является признанной малоинвазивной процедурой для симпатической блокады [28]. Торакальная симпатэктомия доказала свою высокую эффективность в предотвращении угрожающих жизни сердечных аритмий [29]. Потенциальные осложнения, связанные с этой процедурой, включают синдром Горнера, компенсаторный гипергидроз, парестезию и остаточную гиперемию. Проявления этих потенциальных осложнений возможно минимизировать хирургической техникой (такой как щадящая модуляция первого звена симпатической цепи при полном иссечении 2–4 элементов цепи) [30].

По результатам метаанализа группы авторов [31], до мая 2017 г. были опубликованы результаты 22 исследований, включающих 35 уникальных клинических случаев о применении блокады звездчатого ганглия (БЗГ) у пациентов с фармакорезистентными желудочковыми аритмиями. Односторонняя (левосторонняя) БЗГ применялась в 85,7% случаев (у 30 из 35), в остальных случаях применялась двусторонняя методика. При сравнительной оценке эффективности этих методик статистически достоверных различий не получено. Применение методики БЗГ приводило к существенному снижению пароксизмов аритмий: за 24 ч до БЗГ среднее количество приступов равнялось 16,5 (доверительный интервал (ДИ) 9,7–23,1) против 1,4 (СИ 0,85–2,01) за 24 ч после применения; $p=0,0002$. Необходимость в проведении дефибрилляции также снизилась: за 24 ч до блокады среднее количество необходимых проведения электроимпульсных терапий равнялось 14,2 (СИ 6,8–21,6), после проведенной процедуры среднее количество сократилось до 0,6 (СИ 0,3–0,9); $p=0,0026$.

На основании представленного метаанализа можно сделать заключение, что купирование и профилактика жизнеугрожающих аритмий являются клинически доказанными эффектами

десимпатизации сердца. Известно, что гипертонус симпатической нервной системы является основным или значимым механизмом индукции желудочковых аритмий, и его снижение приводит к стабилизации миокарда [32, 33].

Обсуждение

В настоящее время методика десимпатизации сердца нашла применение в купировании медикаментозно резистентного электрического шторма. Применение методики блокады звездчатого ганглия приводит к значительному снижению частоты пароксизмов аритмий и необходимости в дефибриляции, что способствует улучшению качества жизни пациентов [34]. Несмотря на высокую эффективность, методика десимпатизации сердца, включая блокаду звездчатого ганглия, не получила широкого распространения из-за междисциплинарной природы подхода, требующей знаний в кардиохирургии, электрофизиологии и нейрофизиологии.

Заключение

На основании представленной работы можно сделать следующие выводы. Десимпатизация сердца, включая методы модификации и временной блокады звездчатого ганглия, является клинически доказанным эффективным подходом для купирования и профилактики жизнеугрожающих аритмий. Гипертонус симпатической нервной системы является значимым механизмом индукции желудочковых аритмий, и его снижение приводит к стабилизации миокарда. Купирование и профилактика жизнеугрожающих аритмий являются клинически доказанными эффектами десимпатизации сердца [32, 33].

Таким образом, десимпатизация сердца представляет собой важное направление в улучшении прогноза для пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти. Для дальнейшего распространения и оптимизации методики необходимы дополнительные исследования, направленные на уточнение роли десимпатизации в профилактике нарушений ритма и разработку стандартов обучения специалистов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список/References

1. World Health Organization, Cardiovascular diseases (CVDs). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (дата обращения 15.03.2024/ accessed 15 March, 2024).

- Ha F.J., Han H.C., Sanders P. et al. Sudden cardiac death in the young: incidence, trends, and risk factors in a nationwide study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020; 13 (10): e006470. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006470
- Roh S.Y., Choi J.I., Kim M.S. et al. Incidence and etiology of sudden cardiac arrest in Koreans: A cohort from the national health insurance service database. *PLOS ONE*. (2020): 15 (11): e0242799. DOI: 10.1371/journal.pone.0242799
- Самородская И.В., Бубнова М.Г., Акулова О.А. и др. Показатели смертности от острых форм ишемической болезни сердца и внезапной сердечной смерти в регионах Российской Федерации в 2019–2021 годах. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023; 22 (5): 3557. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3557
Samorodskaya I.V., Bubnova M.G., Akulova O.A. et al. Mortality rates of acute types of coronary artery disease and sudden cardiac death in the Russian regions in 2019–2021. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023; 22 (5): 3557 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3557
- García-Pérez L., Pinilla-Domínguez P., García-Quintana A. et al. Economic evaluations of implantable cardioverter defibrillators: a systematic review. *Eur. J. Health Econ*. 2015; 16 (8): 879–893. DOI: 10.1007/s10198-014-0637-x
- Ganesh A., Qadri Y.J., Boortz-Marx R.L. et al. Stellate ganglion blockade: an intervention for the management of ventricular fibrhythmias. *Curr. Hypertens. Rep*. 2020; 22 (12): 100. DOI: 10.1007/s11906-020-01111-8
- Bobák J., Pavelková J. The effect of left stellate ganglion anesthetic blockade on ventricular arrhythmia in patients with acute myocardial infarct. *Vnitř. Lek*. 1979; 25 (9): 833–838. (Czech).
- Li C.Y., Li Y.G. Cardiac sympathetic nerve sprouting and susceptibility to ventricular arrhythmias after myocardial Infarction. *Cardiol. Res. Pract*. 2015; 2015: 698368. DOI: 10.1155/2015/698368
- Emanueli C., Meloni M., Hasan W., Habecker B.A. The biology of neurotrophins: cardiovascular function. *Handb. Exp. Pharmacol*. 2014; 220: 309–328. DOI: 10.1007/978-3-642-45106-5_12
- Ken A. Aho Foundational and Applied statistics for biologists using R. Idaho State University Pocatello. 2014; Idaho, USA
- Xie E., Mayer K., Capps M.F. et al. Mechanism of spontaneous initiation of ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2020; 31 (9): 2415–2424. DOI: 10.1111/jce.14648
- Santangeli P., Rame J.E., Birati E.Y., Marchlinski F.E. Management of ventricular arrhythmias in patients with advanced heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2017; 69 (14): 1842–1860. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.01.047
- De Oliveira F.C., Feitosa-Filho G.S., Ritt L.E. Use of beta-blockers for the treatment of cardiac arrest due to ventricular fibrillation/pulseless ventricular tachycardia: a systematic review. *Resuscitation*. 2012; 83 (6): 674–683. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.01.025
- Cannon W.B. “Voodoo” death. *Amer. Anthropol.*, 1942; 44 (new series): 169–181. *Am. J. Public Health*. 2002; 92 (10): 1593–1596; discussion 1594–1595. DOI: 10.2105/ajph.92.10.1593
- Tanase H., Yamori Y., Hansen C.T., Lovenberg W. Heart size in inbred strains of rats. Part I. Genetic determination of the development of cardiovascular enlargement in rats. *Hypertension*. 1982; 4 (6): 864–72. DOI: 10.1161/01.hyp.4.6.864

16. Panfilov A.V. Is heart size a factor in ventricular fibrillation? Or how close are rabbit and human hearts? *Heart Rhythm*. 2006; 3 (7): 862–864. DOI: 10.1016/j.hrthm.2005.12.022
17. Liang B., Verrier R.L., Melman J., Lown B. Correlation between circulating catecholamine levels and ventricular vulnerability during psychological stress in conscious dogs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1979; 161 (3): 266–269. DOI: 10.3181/00379727-161-40533
18. Hockman C.H., Mauck H.P., Jr., Hoff E.C. ECG changes resulting from cerebral stimulation. II. A spectrum of ventricular arrhythmias of sympathetic origin. *Am. Heart J.* 1966; 71 (5): 695–700. DOI: 10.1016/0002-8703(66)90322-x
19. Pan L., Ping A., Schriver K.E. et al. Infrared neural stimulation in human cerebral cortex. *Brain Stimul.* 2023; 16 (2): 418–430. DOI: 10.1016/j.brs.2023.01.1678
20. Hu W., Zhang D., Tu H., Li Y.L. Reduced cell excitability of cardiac postganglionic parasympathetic neurons correlates with myocardial infarction-induced fatal ventricular arrhythmias in type 2 diabetes mellitus. *Front. Neurosci.* 2021; 15: 721364. DOI: 10.3389/fnins.2021.721364
21. Kochav S.M., Garan H., Gorenstein L.A., Wan E.Y. et al. Cardiac sympathetic denervation for the management of ventricular arrhythmias. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2022; 65 (3): 813–826. DOI: 10.1007/s10840-022-01211-2
22. Zhou S., Jung B.C., Tan A.Y. et al. Spontaneous stellate ganglion nerve activity and ventricular arrhythmia in a canine model of sudden death. *Heart Rhythm*. 2008; 5 (1): 131–139. DOI: 10.1016/j.hrthm.2007.09.007
23. Ge Y., van Roon L., van Gils J.M. et al. Acute myocardial infarction induces remodeling of the murine superior cervical ganglia and the carotid body. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 758265. DOI: 10.3389/fcvm.2022.758265
24. Zhou S., Chen L.S., Miyauchi Y. et al. Mechanisms of cardiac nerve sprouting after myocardial infarction in dogs. *Circ. Res.* 2004; 95 (1): 76–83. DOI: 10.1161/01.RES.0000133678.22968.e3
25. Hirakawa N., Morimoto M., Totoki T. Sympathetic innervation of the young canine heart using antero- and retrograde axonal tracer methods. *Brain Res. Bull.* 1993; 31 (6): 673–680. DOI: 10.1016/0361-9230(93)90140-7
26. Chang-Yi Li. Yi-Gang Li. Cardiac sympathetic nerve sprouting and susceptibility to ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Cardiol. Res. and Pract.* 2015; 2015: 698368. DOI: 10.1155/2015/698368
27. Occhinegro A., McAllen R.M., McKinley M.J., Martelli D. Acute inhibition of inflammation mediated by sympathetic nerves: the inflammatory reflex. *Neuroimmunomodulation.* 2023; 30 (1): 135–142. DOI: 10.1159/000531469
28. Rao B.H., Lokre A., Patnala N., Padmanabhan T.N.C. Stellate ganglion ablation by conventional radiofrequency in patients with electrical storm. *Europace.* 2023; 25 (10): eua290. DOI: 10.1093/europace/euad290
29. Wang Y., He S., Xiong X. et al. Left stellate ganglion ablation inhibits ventricular arrhythmias through macrophage regulation in canines with acute ischemic stroke. *Int. J. Med. Sci.* 2021; 18 (4): 891–901. DOI: 10.7150/ijms.50976
30. Krasna M.J. Thoracoscopic sympathectomy. *Thorac. Surg. Clin.* 2010; 20 (2): 323–330. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2010.02.008
31. Fudim M., Boortz-Marx R., Ganesh A. et al. Stellate ganglion blockade for the treatment of refractory ventricular arrhythmias: A systematic review and meta-analysis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2017; 28 (12): 1460–1467. DOI: 10.1111/jce.13324
32. Шварц В.А., Сижажев Э.М. Чрескожная стимуляция аурикулярной ветви блуждающего нерва: потенциал метода лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая физиология кровообращения.* 2023; 20 (1): 5–15. DOI: 10.24022/1814-6910-2023-20-1-5-15
Shvartz V.A., Sizhazhev E.M. Percutaneous stimulation of the auricular branch of the vagus: the potential of the method of treatment of different cardiovascular diseases. *Clinical Physiology of Circulation.* 2023; 20 (1): 5–15 (in Russ.). DOI: 10.24022/1814-6910-2023-20-1-5-15
33. Shvartz V.A., Karavaev A.S., Borovkova E.I. et al. Investigation of statistical characteristics of interaction between the low-frequency oscillations in heart rate variability and photoplethysmographic waveform variability in healthy subjects and myocardial infarction patients. *Russian Open Medical Journal.* 2016; 5: e0203.
34. Camargo-Ariza W.A., Galvis-Blanco S.J., Camacho-Enciso T.D.P. et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Literature review and case report. *Arch. Cardiol. Mex.* 2018; 88 (1): 51–59. (Spanish). DOI: 10.1016/j.acmx.2017.05.001

Поступила 17.02.2024

Принята к печати 20.03.2024