

## СТИМУЛЯЦИЯ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА В КАРДИОЛОГИИ

**Сыровнев В.А., Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский  
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,  
Россия

**Контактная информация:**

Сыровнев Владимир Александрович  
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: vsyrovnev@gmail.com

*Статья поступила в редакцию 26.01.2017  
и принята к печати 09.05.2017.*

### Резюме

В статье проводится обзор ключевых исследований по стимуляции блуждающего нерва в области кардиологии.

Стимуляция блуждающего нерва влияет на нейронные цепи внутренних и наружных сердечных сплетений, усиливает парасимпатическое влияние. Благодаря такому воздействию в различных экспериментальных и клинических исследованиях достигался положительный терапевтический эффект в лечении наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда.

Было показано, что стимуляция блуждающего нерва приводит к уменьшению количества эпизодов фибрилляции предсердий, снижает риск возникновения фибрилляции желудочков и обладает протективным эффектом в отношении желудочковых тахикардий. В настоящее время проводятся клинические исследования по стимуляции блуждающего нерва, промежуточные результаты которых отражены в статье.

**Ключевые слова:** стимуляция блуждающего нерва; нейромодуляция; хроническая сердечная недостаточность; фибрилляция предсердий; инфаркт миокарда; желудочковые нарушения ритма.

*Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (2): 6–16.*

## VAGUS NERVE STIMULATION IN CARDIOLOGY

Syrovnev V.A., Lebedev D.S., Mikhaylov E.N.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre,  
Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Vladimir A. Syrovnev  
Federal Almazov North-West Medical  
Research Centre  
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,  
197341  
E-mail: vsyrovnev@gmail.com

Received 26 January 2017;  
accepted 09 May 2017.

### Abstract

This article reviews key experimental and clinical studies that have taken place in the field of cardiology.

Vagus nerve stimulation affects neuronal chains of extrinsic and intrinsic cardiac plexuses that enhance the parasympathetic influence. The positive therapeutic effect in the treatment of supraventricular and ventricular rhythm disorders, chronic cardiac failure and myocardial infarction has been achieved in different experimental and clinical trials.

It has been shown that vagus nerve stimulation reduces atrial fibrillation relapse, lowers the risk of ventricular fibrillation and reduces the risk of ventricular tachycardias. After successful pre-clinical studies in congestive heart failure treatment with vagus nerve stimulation, this method started to be investigated in multicenter trials. Their early results are given in the article.

**Key words:** vagus nerve stimulation; neuromodulation; heart failure; atrial fibrillation; myocardial infarction; ventricular rhythm disorders

*For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (2): 6–16.*

**Список сокращений:** БН — блуждающий нерв, СБН — стимуляция блуждающего нерва, РЧА — радиочастотная абляция, УЛВ — устья легочных вен, ФЖ — фибрилляция желудочков, ИМ — инфаркт миокарда, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — New York Heart Association, СОАС — синдрома обструктивного апное сна.

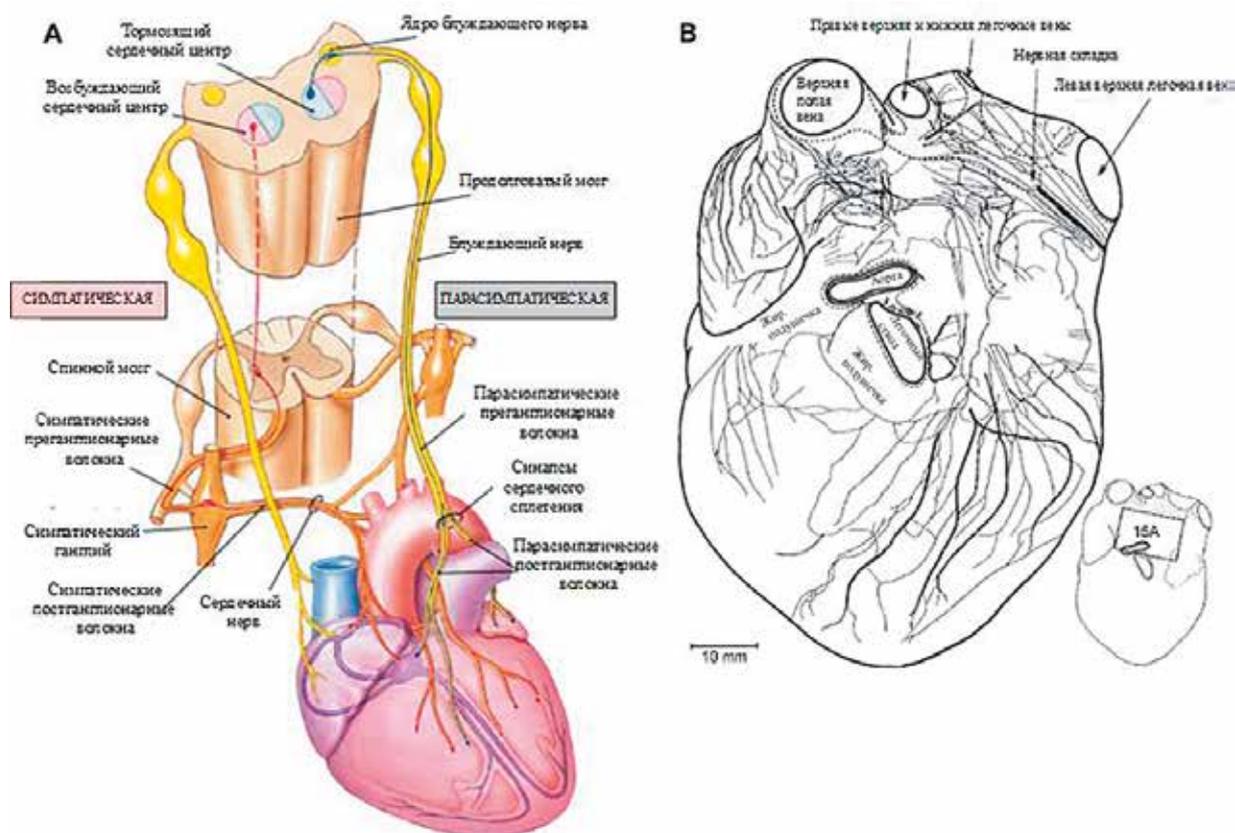
### Введение

Стимуляция блуждающего нерва (СБН) является одним из методов нейромодуляции, который внедрён в клиническую практику как метод лечения эпилепсии и депрессии. Нейромодуляция представляет собой метод прямого лекарственного или электрического воздействия на определенные участки нервной системы: спинного мозга [1] и периферических нервов.

Вегетативная нервная система играет важную роль в клиническом течении и тяжести прояв-

лений широкого диапазона заболеваний, в том числе артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, нарушениях ритма, сердечной недостаточности, рефлекторных обмороков [2]. Лекарственные препараты с преимущественным воздействием на вегетативную нервную активность (например, бета- и альфа-адреноблокаторы, большинство антиаритмических препаратов, а также блокаторы рецепторов ангиотензина) являются первой линией терапии для многих из этих заболеваний. Однако ограничения применения препаратов, например, бета-блокаторов, могут быть связаны с гипотензией и брадикардией, а также другими факторами. При этом показано, что не только повышение симпатической нервной активности, но и снижение парасимпатической активности ассоциировано с повышением риска смертности [3]. Так, у пациентов с дисфункцией левого желудочка изменения парасимпатического контроля сердечного ритма становятся очевидными на очень ранней стадии развития

Рисунок 1.



заболевания [4]. В то же время в медикаментозном арсенале кардиолога нет средств, целенаправленно активирующих парасимпатическую нервную активность. В связи с этим методы электрической активации парасимпатического тонуса (СБН) являются актуальными, а в последнее время, благодаря быстрому технологическому прогрессу в инвазивных методиках, получили значительное развитие.

В этой статье мы представляем обзор основных исследований по влиянию СБН на работу сердца и лечение ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы.

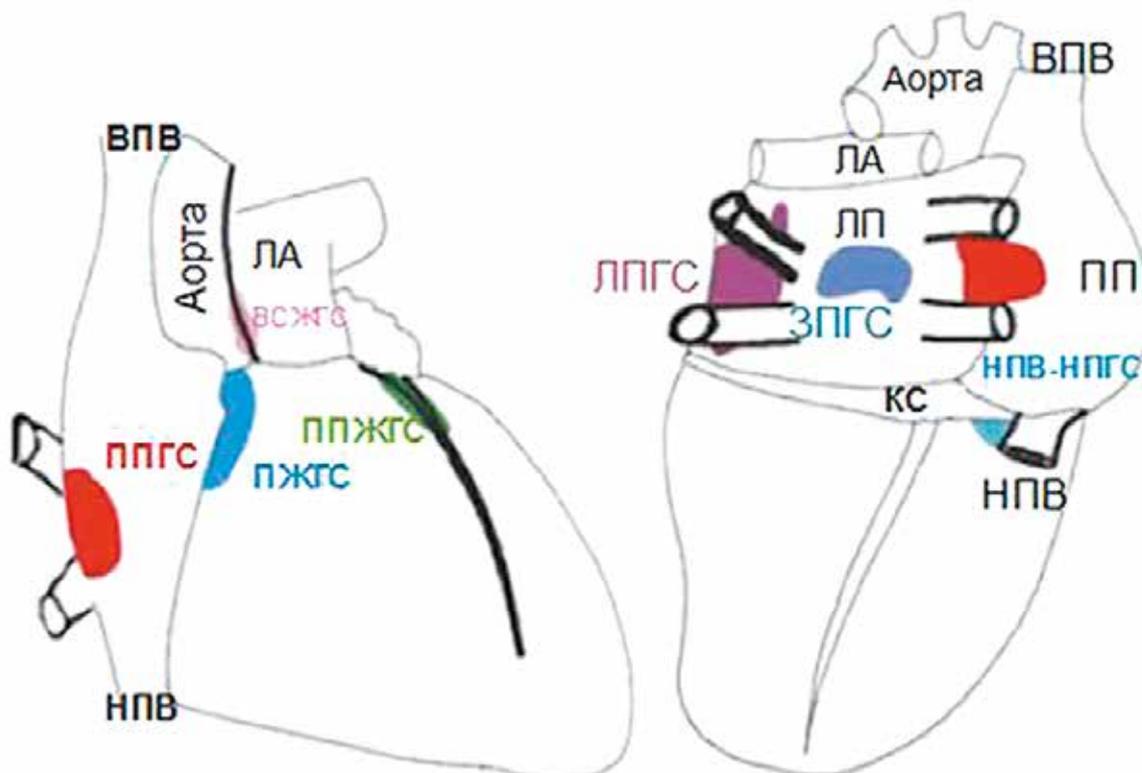
#### Анатомия вегетативной нервной системы сердца

Блуждающий нерв (БН) является основным путем регуляции сердечной деятельности из центральной нервной системы. Он содержит двигательные, чувствительные и парасимпатические волокна. Блуждающий нерв выходит из черепной ямки через яремное отверстие вместе с языкоглоточным и добавочным нервами. В области яремного отверстия БН утолщается за счёт верхнего узла, а немного ниже имеется ещё один, нижний нервный узел. От нижнего узла БН отходят менингеальная, ушная (к наружному слуховому ходу, козелку) и соединительные ветви. Симпатические волокна поступают в БН по соединительным вет-

вям от ганглиев симпатического ствола: верхнего, нижнего шейных и звездчатого. В шейном отделе от БН отходят верхние шейные сердечные ветви в количестве 2-3, которые, соединяясь с ветвями симпатического ствола, образуют сердечное сплетение, и нижние шейные сердечные ветви в большем количестве, которые также участвуют в образовании сердечного сплетения. В грудном отделе от БН отходят грудные сердечные ветви, которые оплетают ворота легких и также участвуют в образовании сердечного сплетения [5]. Через эти сплетения сердце подвергается симпатическому и парасимпатическому воздействию (рис. 1 А, В).

В состав БН входят афферентные и эфферентные волокна. Афферентные нервы висцеральной чувствительности располагаются в нижнем узле БН и передают информацию от рецепторов каротидного синуса и внутренних органов через продолговатый мозг к ядру одиночного пути. Афферентные волокна общей чувствительности начинаются от рецепторов слухового прохода и совместно с аксонами тройничного нерва заканчиваются в ядрах спинного, продолговатого мозга и чувствительной зоны коры. Аксоны заднего ядра БН образуют парасимпатические эфферентные волокна, которые снабжают внутренние органы грудной и брюшной полостей [5].

Рисунок 2.



### Экстракардиальная нервная система

Регулирующим центром экстракардиального сплетения является продолговатый мозг. Симпатические нервы берут начало из верхних 4-5 сегментов грудной части спинного мозга и их постганглионарные волокна формируют верхний, средний шейные и звездчатый ганглии. Из этих ганглиев выходят сердечные нервы, которые соединяются с сердечными ветвями блуждающего нерва и образуют сердечное сплетение. Сердечное сплетение, которое разделено на поверхностное и глубоко сердечные сплетения, затем дает также ветви коронарного и предсердного сплетений. Симпатические нервы распространены на поверхностном эпикардиальном слое практически по всей поверхности и проникают в миокард вдоль коронарных артерий (рис. 1В). Они располагаются главным образом вокруг сосудов и между кардиомиоцитами. Сердечные ветви блуждающего нерва, которые являются преганглионарными, образуют синаптическую связь с клетками ганглиев и в ганглионарных сплетениях (интракардиальная нервная система) [6].

### Интракардиальная нервная система

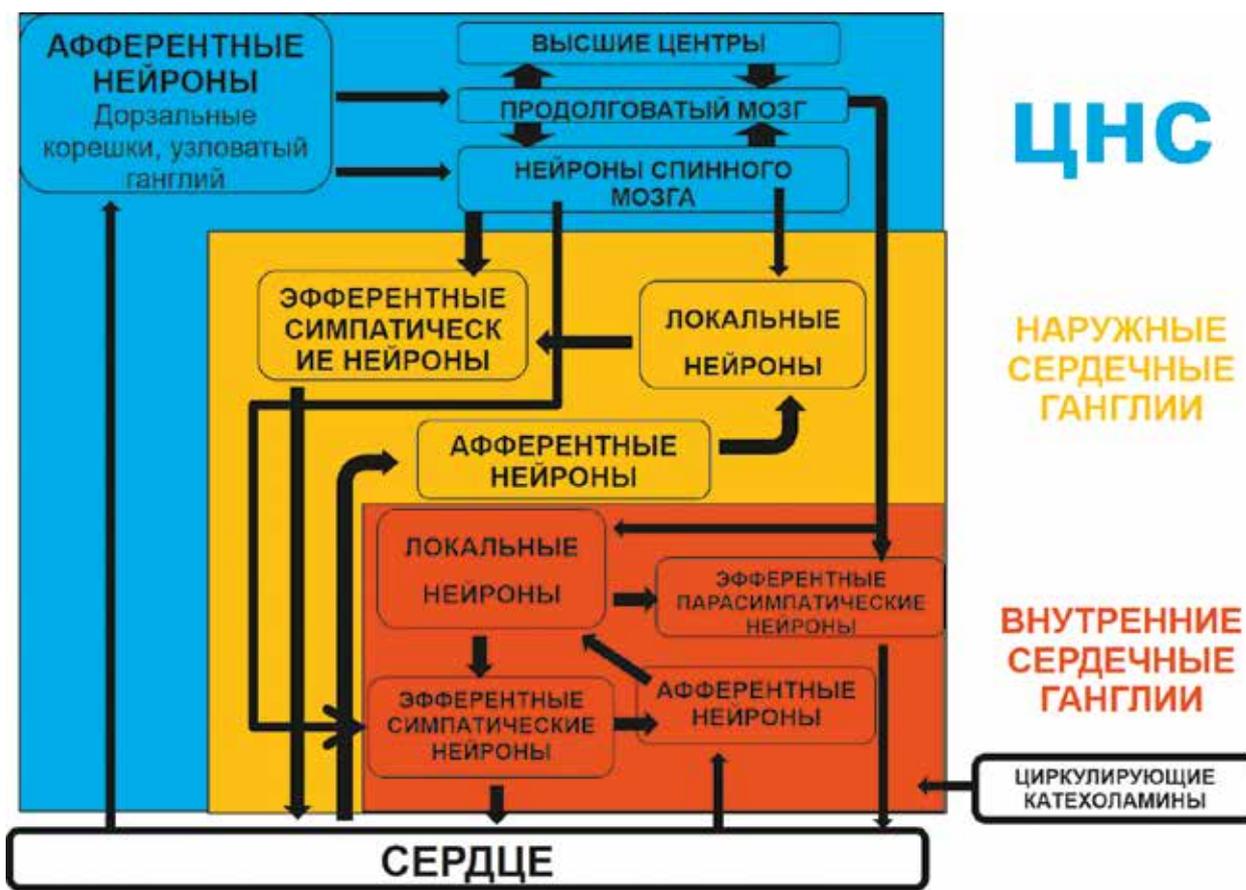
В дополнение к экстракардиальной нервной системе, существует интракардиальная, которая состоит из чувствительных, вставочных и вегетативных нейронов, которые связаны с экстракардиальной си-

стемой. Нервы интракардиальной системы располагаются преимущественно в ганглионарных сплетениях внутри эпикардиальных жировых подушечек. Среди этих ганглионарных сплетений, правопредсердное ганглионарное сплетение иннервирует синусовый узел, тогда как нижнее каво-предсердное ганглионарное сплетение снабжает атриовентрикулярный узел. Другие богато иннервируемые области расположены вокруг, в месте соединения легочных вен и левого предсердия. Расположение ганглионарных сплетений указано на рисунке 2.

### Физиология нервной системы сердца

Активация симпатических ганглиев по эфферентным нейронам приводит к усилению дромотропного, хронотропного и инотропного эффектов, и конечный диастолический объем снижается. Во время активации постганглионарных парасимпатических эфферентных нейронов происходит обратный эффект, со снижением дромо-, хроно- и инотропного эффектов. [7] Однако в исследованиях Randell et al. [8], Armour et al. [9], указывается на существование межганглионарных взаимодействий. Таким образом, прямое антагонистическое влияние на сердце симпатической (СНС) и парасимпатической нервных систем (ПСНС) — это упрощенная картина их взаимодействия [10]. На рисунке 3 отображена схема взаимодействия этих систем. Блуждающий нерв участвует во всех

Рисунок 3.



уровнях взаимодействия и обеспечивает поддержание активности интракардиального сплетения.

На основе функционально-анатомических особенностей БН, его стимуляция — это воздействие на нейронные цепи внутренних и наружных сердечных сплетений, усиливающее парасимпатическое влияние.

### Воздействие на работу нервной системы сердца и нарушения ритма сердца — от эксперимента к практике

Группой исследователей во главе с Masahiro Ogawa et al. [11] было показано, что у собак с индуцированной ХСН наблюдалось изменение в активности СНС и ПСНС: увеличение активности звездчатого ганглия, на фоне повышения активности БН. Причем при высокоамплитудных пароксизмах активности звездчатого ганглия возникали эпизоды предсердной тахикардии, с последующим снижением активности синусового узла (*overdrive suppression*); ночью, во время снижения активности СНС отмечались паузы за счет повышения базальной активности БН.

Группа учёных во главе с Alex Y. Tan [12] провела исследование симпатовагальной активности и её влияние на индукцию предсердных тахикарит-

мий. Оказалось, что в группе собак, у которой проводилась симпатовагальная денервация, индукция устойчивой ФП и других наджелудочковых тахикаритмий занимала вдвое больше времени, по сравнению с группой интактных собак. Также была проведена работа, в которой после подавления активности звездчатого ганглия путем СБН отмечалось снижение частоты пароксизмальных предсердных тахикаритмий у исследуемых собак [13].

На основании этих данных можно предположить, что усиление симпатовагальной активности приводит к наджелудочковым тахикаритмиям. Это может быть связано с укорочением потенциала действия, что может приводить к возбуждению по типу повторного входа и развития ранней постдеполяризации в позднюю 3-ю фазу, путем диастолического увеличения внутриклеточного кальция [14,15].

Zhang Y. et al. [16] в своем исследовании на собаках показали, что при высокочастотной стимуляции наружной (через СБН) и внутренней (через ганглионарное сплетение сердца) нервных систем сердца можно достичь учащения индукции ФП. Sharifov et al. [17] в опыте на собаках показали, что индукция ФП вызываемая ацетилхолином, облегчается введением изопротеренола. Также в статье Inoue H. et al. [18] рассматривается синергическое

действие на электрофизиологические свойства сердца при одновременной активации СНС и БН.

Экстра- и интракардиальные нервные системы также регулируют частоту желудочковых сокращений при персистирующей ФП. Блуждающие нервы не влияют напрямую на атриовентрикулярную проводимость, они работают через нижекавальное-предсердное ганглионарное сплетение уменьшая ЧСС при ФП, что продемонстрировали Park HW et al. [19]. Ещё в 1990 году было показано, что электростимуляция холинергических эфферентных постганглионарных нейронов при предсердных тахикардиях с частым желудочковым ритмом приводит к атриовентрикулярной блокаде [20].

Однако СБН может также приводить к подавлению ФП. Так, Shuyan Li et al. [21] продемонстрировали, что стимуляция БН в течение 3 часов низковольтным высокочастотным током ниже порога, который вызывал замедления ритма сердца, снижает способность вызывать ФП. Причем после пересечения обоих блуждающих нервов эффект сохранялся, но в меньшей степени, что может говорить об участии как эфферентных, так и афферентных волокон БН (рис.3).

Результаты приведенных выше исследований показали, что изменение парасимпатической и симпатической активности в автономной нервной системе влияет на индукцию предсердных тахикардий и может быть методом их лечения.

Один из таких методов — это активация блуждающего нерва низковольтным высокочастотным током [22]. Другой — радиочастотная абляция (РЧА) ганглионарных сплетений сердца (ГСС) [23].

Примером метода СБН служит исследование Stavros Stavrakis et al. [22], в котором путем стимуляции козелка в течение часа с частотой 20 Гц (вольтажом на 50% меньшим, чем тот который замедляет ЧСС) у пациентов с пароксизмальной формой ФП достигали повышение эффективного рефрактерного периода предсердий, уменьшение длительности индуцированной ФП на 7 минут, по сравнению с контрольной группой, увеличение длины цикла ФП на 30 мс; уменьшение системного уровня ФНО- $\alpha$  (фактор некроза опухоли). Также увеличилось число попыток, необходимых для индукции ФП в исследуемой группе. Таким образом, изменение активности БН приводит к изменению триггерной и автономной активности в предсердиях.

В клиническом исследовании Po S.S. et al. [24] путем стимуляции предсердий и места слияния предсердий с легочными венами (20 Гц, 10-150 В, 1-10 мс) были обнаружены интегративные центры автономной нервной системы сердца, которые играют важную роль в поддержании ФП: верхнее

левое, нижнее левое, нижнее правое, переднее правое ганглионарные сплетения. При изолированной РЧА интегративных центров у 83 пациентов наблюдалось снижение спонтанной активности в легочных венах с 54 до 12 пациентов ( $p < 0,01$ ). После РЧА ганглионарных интегративных центров в сочетании с традиционной РЧА устьев легочных вен (УЛВ), проведенной на 83 пациентах, было отмечено отсутствие рецидивов симптомной ФП или предсердных тахикардий в течение 12 месяцев у 80% пациентов и у 86% за 22 месяцев в сравнении с традиционной изоляцией УЛВ.

В работе Zhou Q. et al. [23] был проведен мета-анализ исследований, в которых сравнивались подходы в лечении ФП: РЧА ганглионарных сплетений сердца, радиочастотная изоляция УЛВ, и сочетанная РЧА ГСС с радиочастотной изоляцией УЛВ. Анализ показал, что сочетанная операция снижает уровень рецидивов ФП в долгосрочной перспективе — более 12 месяцев, однако изолированная абляция ГСС имеет гораздо меньший эффект, чем изоляция УЛВ.

Учитывая небольшой объем исследований по СБН и обнадеживающие результаты приведенных выше исследований, СБН представляется перспективным методом для исследований и лечения наджелудочковых аритмий.

### **Стимуляция блуждающего нерва и желудочковые нарушения ритма**

Другой важный эффект СБН — подавление фибрилляции желудочков (ФЖ), был также исследован в ряде экспериментов на животных.

Группа исследователей во главе с Thunsiri K. [25] показали, что СБН в течение 15 и 20 секунд с частотой в 20 Гц повышает порог индукции фибрилляции желудочков, что увеличивает эффективность дефибрилляции сердца и снижает необходимую энергию для ее купирования. Такой эффект был отмечен и в других исследованиях [26, 27, 28]. Положительный эффект СБН по снижению рецидивов ФЖ был изучен Vanoli E., De Ferrari G. M. et al. [29]: собакам с зарубцевавшимся ИМ (инфарктом миокарда) проводили тредмил-тест, чем провоцировали ФЖ. Разделив на контрольную группу и группу СБН, через 3 дня повторяли тредмил-тест. По результатам исследования группа со СБН имела снижение частоты возникновения ФЖ при тредмил-тесте: 3 (10%) из 30 собак, тогда как в контрольной группе ФЖ возникала у 22 собак (92%) из 24 ( $p < 0,001$ ).

Ещё одно исследование, в котором определяли влияние БН и симпатической активности на развитие патологических желудочковых событий, было

проведено Takahashi N et al. [30]. В нем у кроликов после индукции полиморфной желудочковой тахикардии (ПЖТ), за счет СБН удавалось подавить патологическую желудочковую активность (восстановление синусового ритма у 10 из 14 кроликов с ПЖТ). Однако, СБН не подавляла мономорфные желудочковые тахикардии. В исследовании Kieran et al. [31] отмечено, что протективный эффект при СБН против ФЖ ассоциирован с высвобождением NO в желудочках, которое сохраняется даже после блокады мускариновых рецепторов. Это подтверждает сведения о том, что существует прямое NO-опосредованное влияние на желудочки сердца, которое реализуется через постганглионарные волокна активируемые за счет СБН.

В работе Пискловой А.В. с соавт. показано положительное влияние активации БН методом аурикулярной чрескожной стимуляции на лечение желудочковой экстрасистолии у 48 пациентов с документированной ИБС, при этом анамнез инфаркта миокарда был почти у 90% пациентов [32]. Отмечено, что наиболее выраженное снижение количества желудочковых аритмий в отдаленном периоде (6 месяцев) было выявлено у пациентов с умеренной симпатикотонией.

Результаты этих работ показывают актуальность дальнейших исследований по СБН для подавления патологической желудочковой активности сердца.

### **Инфаркт миокарда и хроническая сердечная недостаточность**

СБН была также исследована как метод лечения сердечной недостаточности после инфаркта миокарда (ИМ).

Wang Z. et al [33] в своем исследовании продемонстрировали, что низковольтная стимуляция козелка (НВСК) по 4 часа в день в течение 90 дней у собак с вызванным ИМ значительно уменьшает размеры дилатированных левого предсердия (ЛП) и левого желудочка (ЛЖ), ассоциирована с улучшением сократимости ЛЖ и диастолической функции, уменьшает объем области ИМ приблизительно на 50% по сравнению с контрольной группой с ИМ, но без стимуляции козелка. НВСК была связана с уменьшением фиброза сердца и значительно снижала экспрессию белков коллагена I, коллагена III, трансформирующего ростового фактора  $\beta 1$ , и матриксную металлопротеиназу 9 в тканях ЛЖ. Уровни С-РБ (С-реактивного белка), норадреналина, N-концевого про-В-типа-натрийуретического пептида были значительно ниже в исследуемой группе, по сравнению с контрольной, начиная с 7-го дня исследования. Однако следует отметить, что такие показатели, как сердечный выброс

и ударный объем, не имели статистически значимых различий между исследуемыми группами.

Группа исследователей во главе с Sabbah H.N. [34] на собаках провели сравнение лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) бета-блокаторами отдельно и в комбинации со СБН. Комбинированная терапия статистически значительно улучшает насосную функцию сердца — увеличение фракции выброса (ФВ) на  $9.8 \pm 0.6\%$  vs.  $5.5 \pm 1.2\%$  ( $p < 0,01$ ).

Другие исследования по СБН у животных с индуцированной ХСН [33, 34, 35, 36, 37, 38] дали обнадеживающие результаты: улучшение ремоделирования и насосной функции сердца, уменьшение желудочковых и наджелудочковых аритмий, замедление прогрессирования сердечной недостаточности, а также увеличение выживаемости при ХСН, и определили направления для дальнейших клинических исследований.

Гипотеза о том, что СБН при ХСН может иметь положительный эффект, была выдвинута после исследования барорефлекторной чувствительности у пациентов с ХСН средней и тяжелой степенями. Оказалось, что у таких пациентов барорефлекс снижен, что говорит о преобладании симпатического влияния на сердце [39].

Увеличение тонуса симпатической нервной системы и снижение тонуса парасимпатической является независимым предиктором высокой смертности при СН [40, 41]. Положительный эффект повышения тонуса парасимпатической нервной системы при ХСН был подтвержден в представленных доклинических исследованиях.

Первое пилотное исследование по СБН у пациентов с ХСН было проведено Schwartz P. et al. [42]. В него было включено 8 пациентов с ХСН 3 ф.к. по NYHA (New York Heart Association), двое из которых с сахарным диабетом, осложненным нейропатией (в связи с этим они были исключены из расчета насосной функции сердца). На фоне СБН у пациентов с длительной историей тяжелой ХСН было достигнуто статистически значимое снижение конечного систолического объема с  $208 \pm 71$  мл до  $190 \pm 83$  мл ( $P = 0,03$ ), снижение класса ХСН по NYHA.

Во второй фазе этого исследования [43, 44], куда было включено ещё 24 пациента с ХСН II-IV ф.к. по NYHA, а наблюдение увеличено до 1 года, были отмечены статистически значимые улучшения класса ХСН по NYHA ( $P < 0,001$ ), теста с 6-минутной ходьбой (с  $411 \pm 76$  м до  $471 \pm 111$  м), фракции выброса левого желудочка (с  $22 \pm 7\%$  до  $29 \pm 8\%$ ) и систолического объема ЛЖ ( $P = 0,02$ ). Эти изменения сохранялись на протяжении 1 года наблюдения. Однако у этого исследования есть недостатки: в исследо-

вании не было контрольной группы, результаты Миннесотского опросника качества жизни больных с сердечной недостаточностью (далее Миннесотский опросник) нельзя однозначно интерпретировать учитывая антидепрессивный эффект СБН показанный в других исследованиях [45, 46]. Аналогичные результаты по СБН у пациентов с ХСН были получены в работе Павлюковой Е.Н. и др. [47]. В этом плацебо-контролируемом исследовании было выявлено, что путем проведения трёхнедельного курса стимуляции ушной ветви БН в исследуемой группе (63 пациента) значительно снизился КСО ( $p < 0,05$ ), что сопровождалось увеличением ФВ; увеличилось расстояние при прохождении теста с 6-минутной ходьбой ( $p < 0,05$ ); улучшилась сократимость миокарда в продольном направлении в группе, в которой снижалась ЧСС при СБН ( $p = 0,006$ ).

Три многоцентровых исследования по СБН было проведено у пациентов с ХСН [48, 49, 50, 51]: ANTHEM-HF, NECTAR-HF, INOVATE-HF, в них было включено 60, 96 и 707 пациентов, соответственно. В исследовании ANTHEM-HF [48, 49], кроме основного ожидаемого эффекта от СБН, изучалось также различие в стимуляции правого и левого БН. Пациенты были рандомизированы по двум равным группам. Отличий в стимуляции правого и левого БН обнаружено не было. Наблюдение пациентов осуществлялось через 6 и 12 месяцев. Было показано, что СБН приводит к статистически значимому улучшению фракции выброса (ФВ) (на 4,5%,  $P < 0,05$ ) и класса ХСН по NYHA, этот эффект сохранялся на протяжении всех 12 месяцев наблюдения.

Однако в исследовании NECTAR-HF [50] (нейрокардиальная терапия сердечной недостаточности) 44 результата 6-месячного наблюдения, опубликованного в 2014 году, позволяет сделать выводы о том, что СБН не приводит к улучшению состояния при ХСН, несмотря на обнадеживающие результаты доклинических испытаний. В исследовании было включено 96 пациентов с ХСН из 24 центров Восточной Европы и его длительность составила 6 месяцев. Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию. Устройство для СБН было имплантировано всем пациентам, но стимуляция правого блуждающего нерва была включена у 63 пациентов.

Через 6 месяцев обе группы, с включенной и выключенной СБН, имели соизмеримые изменения в показателях: конечный систолический размер левого желудочка, объем переносимой нагрузки, уровень NT-proBNP (N-концевой пропептид мозгового натрийуретического гормона).

Было показано значимое улучшение качества жизни при СБН по Миннесотскому опроснику

( $p = 0,049$ ), короткой форме 36 опросника общественного здравоохранения (SF-36) ( $p = 0,02$ ), физикальному и ментальному опроснику ( $\phi = 0,24$ ).

Следует отметить следующие моменты, которые могли повлиять на отрицательный результат исследования NECTAR-HF :

1. Недостаточные данные о технике стимуляции.
2. При стимуляции большей амплитуды достигается лучший эффект, но у пациентов появляется дискомфорт.
3. Шестимесячный период мог оказаться слишком коротким для развития достаточного эффекта от СБН.
4. Пациенты, которые получали стимуляцию, часто ощущали ее, что делает исследование не слепым.

Самое крупное из мультицентровых исследований INOVATE-HF [51] было проведено с участием 707 пациентов с ХСН III ф.к. по NYHA, ФВ < 40% из 85 центров. Наблюдение проводилось в течение, в среднем, 16 месяцев. Пациенты были разделены на две группы — с активной стимуляцией БН и контрольную на оптимальной медикаментозной терапии. Контрольной точкой исследования являлась смерть пациента от любой причины либо ухудшение течения сердечной недостаточности. Результаты показали, что контрольной точки достигли 132 из 436 пациентов со СБН и 70 из 271 в контрольной группе (30.3% vs. 25.8%;  $p = 0,37$ ). В течение исследования установленная годовая смертность составила 9.3% и 7.1%, соответственно ( $p = 0,19$ ). Качество жизни и класс СН по NYHA, тест с 6-минутной ходьбой имели положительный эффект от СБН ( $p < 0,05$ ), однако индекс конечного систолического объема левого желудочка не имел отличий в группах ( $p = 0,49$ ). Учитывая критерии сравнения, был сделан вывод о том, что СБН не снижает смертность или события, связанные с прогрессированием ХСН.

Следует отметить, что эффект от СБН может варьировать в зависимости от режимов стимуляции, различие в исходах исследований ANTHEM-HF, NECTAR-HF, INOVATE-HF может быть связано с различием частоты стимуляции: 10 Гц, 20 Гц и 20 Гц соответственно, а также и с разной силой тока, применяемом при стимуляции. С учетом аналогии принципа действия фармакотерапии при ХСН и СБН, эффект последней может нивелироваться. Результаты исследований имеют общую тенденцию, и для достижения оптимального результата требуется дальнейший подбор режимов стимуляции, как и выявление оптимальных показаний к СБН. С учетом того, что ХСН часто сопровождается

ется нарушениями ритма и порядка 20% больных погибает именно от желудочковых аритмий, описанный выше эффект СБН по подавлению рецидивов аритмий может также иметь благоприятную роль у пациентов с ХСН.

### **Синдром обструктивного апноэ сна и стимуляция блуждающего нерва**

Синдром ночного апноэ и эпилепсия, широко распространенные заболевания, которые часто сочетаются и усугубляют взаимное течение (Hollinger P. et al.) [52]. В случае резистентной к медикаментозной терапии эпилепсии используют СБН, которая значительно снижает частоту рецидивов эпилептических приступов. Однако, в обсуждениях клинических отчетов было отмечено, что СБН влияет на прогрессирование синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) (Murray V.J. et al.) [53]. Для исследования влияния СБН на СОАС было проведено пилотное исследование Malow V.A. et al. [54], которое подтвердило негативное влияние СБН и необходимость коррекции режима стимуляции блуждающего нерва.

Эти данные говорят о возможных ограничениях в использовании СБН в рамках исследований и лечения ФП, так как СОАС часто сопутствует фибрилляции предсердий.

### **Заключение**

Стимуляция блуждающего нерва, метод созданный для лечения эпилепсии, используется все шире и открывает новые горизонты для его применения в кардиологии. Продолжаются исследования по СБН при наджелудочковых и желудочковых аритмиях, хронической сердечной недостаточности. Возможно, что, в рамках нейромодуляции, СБН будет использована в лечении и таких заболеваний, как депрессия, ожирение, заболевания ЖКТ, болезни легких, которые могут осложнять течение кардиологической патологии.

Важно отметить, что СБН может использоваться в комплексном лечении, в сочетании с традиционными подходами медикаментозной терапии, что было продемонстрировано в ряде исследований [43].

Учитывая, что сама методика СБН отрабатывается эмпирическим путем, то возможно отсутствие результатов в лечении болезней по причине неадекватных параметров стимуляции.

Следует отметить, что технология прямой электрической СБН имеет ряд ограничений в клинической практике. Прежде всего, имплантация стимулирующего электрода и генератора импульсов (стимулятора) является хирургической процедурой. Для соединения электрода с корпусом стиму-

лятора необходимо создание подкожного туннеля, что ассоциировано с трудностями при необходимости ревизии или замены системы. При СБН могут возникать побочные явления: дискомфорт в месте стимуляции; нарушение дыхания во сне; гематома ложа и инфекционные осложнения при имплантации устройств стимуляции, которые накладывают ограничение на этот метод. К самым распространенным побочным эффектам СБН относятся осиплость голоса, болезненные ощущения или ощущение самой стимуляции, что ограничивает достижение возможного терапевтического эффекта.

В связи с этим может быть перспективным внедрение неинвазивных методов стимуляции, таких как чрескожная стимуляция нерва козелка уха (подкожная ветвь блуждающего нерва), стимуляция электромагнитным полем, либо методики чрессосудистой стимуляции. В настоящее время проводятся экспериментальные работы по изучению таких подходов.

Нарушение баланса в активности парасимпатической и симпатической частях нервной системы сердца лежит в основе многих заболеваний сердца, и СБН — это возможный путь к решению этой проблемы, она позволяет глубже изучить патогенез многих заболеваний (синдром обструктивного апноэ сна, эпилепсия, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, желудочковые нарушения ритма) и лучше понять взаимосвязь между ними.

### **Конфликт интересов / Conflict of interest**

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### **Список литературы / References**

1. Mikhaylov EN, Lebedev DS, Vander MA et al. Spinal cord electrical stimulation for heart failure. *Translyatsionnaya medicina=Translational Medicine*. 2015;2(5):104-112. In Russian [Михайлов Е.Н., Лебедев Д.С., Вандер М.А, и др. Электрическая стимуляция спинного мозга при хронической сердечной недостаточности. *Трансляционная медицина*. 2015;2(5):104-112.]
2. Benditt DG, Iskos D, Sakaguchi S. Autonomic Nervous System and Cardiac Arrhythmias. In *Electrophysiological Disorders of the Heart*. Elsevier Inc, 2005: 49-67.
3. Buch AN, Coote JH, Townend JN. Mortality, cardiac vagal control and physical training—what's the link?. *Experimental Physiology*. 2002; 87(4): 423-435.
4. Kinugawa T, Dibner-Dunlap ME. Altered vagal and sympathetic control of heart rate in left ventricular dysfunction and heart failure. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1995; 268(2): R310-316.

5. Sinelnikov R, Sinelnikov J. Peripheral nervous system. In: Atlas of Human Anatomy, Vol. 4. 2nd ed. Moscow: Medicina, 1996: 133-139. In Russian [Синельников Р.Д., Синельников Я.Р. Периферическая нервная система. В кн. Атлас Анатомии Человека, том 4. М.: Медицина, 1996: 133-139].
6. Chen PS, Chen LS, Lin SF. Neural Activity and Atrial Tachyarrhythmias. In: Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside: Sixth Edition. Elsevier Inc, 2013.
- Hall JE, Guyton AC. Rhythmical excitation of the heart. In: Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. Elsevier Health Sciences, 2015.
7. Randall DC, Brown DR, McGuirt AS, et al. Interactions within the intrinsic cardiac nervous system contribute to chronotropic regulation. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2003; 285(5):R1066-75.
8. Armour JA, Collier K, Kember G, Ardell JL. Differential selectivity of cardiac neurons in separate intrathoracic autonomic ganglia. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 1998;274(4):R939-49.
9. Armour JA. Potential clinical relevance of the 'little brain' on the mammalian heart. Experimental Physiology. 2008;93(2):165-176.
10. Ogawa M, Zhou S, Tan AY, et al. Left stellate ganglion and vagal nerve activity and cardiac arrhythmias in ambulatory dogs with pacing-induced congestive heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50(4):335-343.
11. Tan AY, Zhou S, Ogawa M, Song J, Chu M, Li H, Fishbein MC, Lin SF, Chen LS, Chen PS. Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines. Circulation. 2008;118(9):916-925.
12. Shen MJ, Shinohara T, Park HW, et al. Continuous Low-Level Vagus Nerve Stimulation Reduces Stellate Ganglion Nerve Activity and Paroxysmal Atrial Tachyarrhythmias in Ambulatory Canines Clinical Perspective. Circulation. 2011;123(20):2204-2212.
13. Burashnikov A, Antzelevitch C. Reinduction of atrial fibrillation immediately after termination of the arrhythmia is mediated by late phase 3 early afterdepolarization-induced triggered activity. Circulation. 2003;107(18):2355-2360.
14. Patterson E, Lazzara R, Szabo B, Liu H, Tang D, Li YH, Scherlag BJ, Po SS. Sodium-calcium exchange initiated by the Ca<sup>2+</sup> transient: an arrhythmia trigger within pulmonary veins. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(6):1196-1206.
15. Zhang Y, Scherlag BJ, Lu Z, et al. Comparison of atrial fibrillation inducibility by electrical stimulation of either the extrinsic or the intrinsic autonomic nervous systems. Journal of interventional cardiac electrophysiology. 2009;24(1):5-10.
16. Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, et al. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. Journal of the American College of Cardiology. 2004;43(3):483-490.
17. Inoue H, Zipes DP. Changes in atrial and ventricular refractoriness and in atrioventricular nodal conduction produced by combinations of vagal and sympathetic stimulation that result in a constant spontaneous sinus cycle length. Circulation research. 1987; 60(6):942-951.
18. Park HW, Shen MJ, Han S et al. Neural Control of Ventricular Rate in Ambulatory Dogs With Pacing-Induced Sustained Atrial Fibrillation Clinical Perspective. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2012; 5(3):571-580.
19. Ali IM, Butler CK, Armour JA, Murphy DA. Modification of supraventricular tachyarrhythmias by stimulating atrial neurons. The Annals of thoracic surgery. 1990; 50(2):251-256.
20. Li S, Scherlag BJ, Yu L, Sheng X, et al. Low level vagosympathetic stimulation: A paradox and potential new modality for the treatment of focal atrial fibrillation. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2009: CIRCEP-109.
21. Stavrakis S, Humphrey MB, Scherlag BJ, et al. Low-level transcutaneous electrical vagus nerve stimulation suppresses atrial fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2015; 65(9):867-875.
22. Zhou Q, Hou Y, Yang S. A Meta-Analysis of the Comparative Efficacy of Ablation for Atrial Fibrillation with and without Ablation of the Ganglionated Plexi. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2011; 34(12):1687-1694.
23. Po SS, Nakagawa H, Jackman WM. Localization of left atrial ganglionated plexi in patients with atrial fibrillation. Journal of cardiovascular electrophysiology. 2009; 20(10):1186-9.
24. Thunsiri K, Shinlapawittayatorn K, Chinda K et al. Application of vagus nerve stimulation from the onset of ventricular fibrillation to post-shock period improves defibrillation efficacy. International journal of cardiology. 2014; 176(3):1030.
25. Ng GA, Brack KE, Patel VH, Coote JH. Autonomic modulation of electrical restitution, alternans and ventricular fibrillation initiation in the isolated heart. Cardiovascular research. 2007; 73(4):750-60.
26. Murakawa Y, Yamashita T, Ajiki K, et al. Effect of Cervical Vagal Nerve Stimulation on Defibrillation Energy. Japanese heart journal. 2003;44(1):91-100.
27. Brack KE, Patel VH, Mantravardi R, et al. Direct evidence of nitric oxide release from neuronal nitric oxide synthase activation in the left ventricle as a result of cervical vagus nerve stimulation. The Journal of physiology. 2009; 587(12):3045-3054.
28. Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, et al. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. Circulation research. 1991; 68(5):1471-1481.
29. Takahashi N, Morio IT, Tetsu IW, et al. Vagal modulation of ventricular tachyarrhythmias induced by left ansae subclaviae stimulation in rabbits. Japanese heart journal. 1998;39(4):503-511.
30. Brack KE, Coote JH, Ng GA. Vagus nerve stimulation protects against ventricular fibrillation independent of muscarinic receptor activation. Cardiovascular research. 2011; 91(3):437-446.
31. Pisklova AV, Afanasyeva SA, Antonchenko IV. Drug-free correction of the vegetative status in ventricular extrasystole treatment in patients with coronary artery disease. Vestnik aritmologii=Journal of arrhythmology. 2006; 43: 23-27. In Russian. [Писклова А.В., Афанасьев С.А., Антонченко И.В. Немедикаментозная коррекция вегетативного тонуса в лечении желудочковой экстрасистолии у пациентов с ишемической болезнью сердца. Вестник аритмологии. 2006; 43: 23-27].

32. Wang Z, Yu L, Wang S, Huang B, et al. Chronic Intermittent Low-Level Transcutaneous Electrical Stimulation of Auricular Branch of Vagus Nerve Improves Left Ventricular Remodeling in Conscious Dogs With Healed Myocardial Infarction. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7(6):1014-1021.
33. Sabbah HN, Imai M, Zaretsky A, et al. Therapy with Vagus nerve electrical stimulation combined with beta-blockade improves left ventricular systolic function in dogs with heart failure beyond that seen with beta-blockade alone. *European Journal of Heart Failure*. 2007;6(S1):114.
34. Li M, Zheng C, Sato T, et al. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation*. 2004;109(1):120-124.
35. Zheng C, Li M, Inagaki M, Kawada T et al. Vagal stimulation markedly suppresses arrhythmias in conscious rats with chronic heart failure after myocardial infarction. In: *Engineering in Medicine and Biology Society, IEEE-EMBS*. 2005: 7072-7075.
36. Zhang Y, Popović ZB, Bibeovski S, et al. Chronic Vagus Nerve Stimulation Improves Autonomic Control and Attenuates Systemic Inflammation and Heart Failure Progression in a Canine High-Rate Pacing Model. *Circulation: Heart Failure*. 2009; 2(6):692-629.
37. Hamann JJ, Ruble SB, Stolen C, et al. Vagus nerve stimulation improves left ventricular function in a canine model of chronic heart failure. *European journal of heart failure*. 2013;15(12):1319-1326.
38. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure. *Circulation*. 1997;96(10):3450-3458.
39. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ, ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *The Lancet*. 1998; 351(9101):478-484.
40. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation*. 2001;103(10):1428-1433.
41. Schwartz PJ, De Ferrari GM, Sanzo A et al. Long term vagal stimulation in patients with advanced heart failure First experience in man. *European journal of heart failure*. 2008;10(9):884-891.
42. De Ferrari GM, Crijns HJ, Borggrefe M, et al. Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure. *European heart journal*. 2011; 32(7):847-855.
43. Dennert R, Crijns HJ, Smid J et al. Long-term benefits of vagal nerve stimulation therapy in heart failure. *Circulation*. 2012;126 (Suppl 21): A17001.
44. Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biological psychiatry*. 2005; 58(5):347-354.
45. O'Reardon JP, Cristancho P, Peshek AD. Vagus nerve stimulation (VNS) and treatment of depression: to the brainstem and beyond. *Psychiatry (Edgmont)*. 2006; 3(5):54.
46. Pavliukova EN, Kuz'michkina MA, Afanas'ev SA, Karpov RS. Auricular vagal stimulation in the treatment of patients with left ventricular dysfunction. *Klinicheskaja meditsina=Clinical medicine*. 2013; 91(7):27-32. In Russian. [Павлюкова Е.Н., Кузьмичкина М.А., Афанасьев С.А., Карпов Р.С. Аурикулярная вагусная стимуляция в лечении больных с левожелудочковой дисфункцией. *Клиническая медицина*. 2013; 91(7):27-32.]
47. Dicarolo L, Libbus I, Amurthur B, Kenknight BH, Anand IS. Autonomic regulation therapy for the improvement of left ventricular function and heart failure symptoms: the ANTHEM-HF study. *Journal of cardiac failure*. 2013;19(9):655-660.
48. Premchand RK, Sharma K, Mittal S, et al. Extended follow-up of patients with heart failure receiving autonomic regulation therapy in the ANTHEM-HF study. *Journal of cardiac failure*. 2016; 22(8):639-642.
49. Zannad F, De Ferrari GM, Tuinenburg AE, Wright D et al. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. *European heart journal*. 2015;36(7):425-433.
50. Gold MR, Van Veldhuisen DJ, Hauptman PJ, et al. Vagus nerve stimulation for the treatment of heart failure: the INOVATE-HF trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016; 68(2):149-158.
52. Höllinger P, Khatami R, Gugger M, Hess CW, Bassetti CL. Epilepsy and obstructive sleep apnea. *European neurology*. 2006;55(2):74-79.
53. Murray BJ, Matheson JK, Scammell TE. Effects of vagus nerve stimulation on respiration during sleep. *Neurology*. 2001; 57(8):1523-1524.
54. Malow BA, Edwards J, Marzec M, Sagher O, Fromes G. Effects of vagus nerve stimulation on respiration during sleep A pilot study. *Neurology*. 2000; 55(10):1450-1454.

#### Информация об авторах:

Сыровнев Владимир Александрович, ординатор по курсу «кардиология» ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лебедев Дмитрий Сергеевич, д.м.н., проф. РАН, руководитель НКО аритмологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Михайлов Евгений Николаевич, д. м. н., заведующий НИЛ нейромодуляции, доцент кафедры хирургических болезней ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

#### Author information:

Vladimir A. Syrovnev, residency in cardiology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Dmitry S. Lebedev, MD, Prof. of the Russian Academy of Sciences, head of the scientific-advisory department of arrhythmology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Evgeny N. Mikhaylov, MD, associate professor of surgical disease department, head of the scientific research laboratory of neuromodulation, Federal Almazov North-West Medical Research Centre.