
ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ СПИННОГО МОЗГА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Е. Н. Михайлов, Д. С. Лебедев, М. А. Вандер,
П. А. Федотов, А. В. Пальцев, В. Ю. Черebilло,
М. Ю. Ситникова, Е. В. Шляхто**

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

Контактная информация:

Михайлов Евгений Николаевич,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702-51-64.
E-mail: e.mikhaylov@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
14.08.15 и принята к печати 25.08.15.*

Резюме

В обзоре представлено описание иерархии вегетативной регуляции деятельности сердца и возможности влияния на нее методом электрической стимуляции спинного мозга при хронической сердечной недостаточности. Описаны результаты экспериментальных и клинических исследований по коррекции проявлений сердечной недостаточности методом стимуляции спинного мозга.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, стимуляция спинного мозга, желудочковые аритмии, внезапная смерть, нейромодуляция, автономная нервная система.

Для цитирования: Михайлов Е. Н., Лебедев Д. С., Вандер М. А., Федотов П. А., Пальцев А. В., Черebilло В. Ю., Ситникова М. Ю., Шляхто Е. В. Электрическая стимуляция спинного мозга при хронической сердечной недостаточности. Трансляционная медицина. 2015;2(5):104–112.

SPINAL CORD ELECTRICAL STIMULATION FOR HEART FAILURE

E. N. Mikhaylov, D. S. Lebedev, M. A. Vander,
P. A. Fedotov, A. V. Paltsev, V. Yu. Cherebillo,
M. Yu. Sitnikova, E. V. Shlyakhto

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

Corresponding author:

Eugene N. Mikhaylov,
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre, 2 Akkuratova str., St Peter-
sburg, Russia, 197341.
Phone: +7(812)702-51-64.
E-mail: e.mikhaylov@almazovcentre.ru

Received 14 August 2015;
accepted 25 August 2015.

Abstract

This article reviews cardiac autonomic nervous regulation hierarchy and mechanistic insights onto possible intervention by spinal cord electrical stimulation in chronic heart failure. Current and future experimental and clinical studies of spinal cord stimulation in animals and humans with ischemic and non-ischemic heart failure are reviewed.

Key words: heart failure, spinal cord electrical stimulation, ventricular arrhythmia, sudden death (oxymortia), neuromodulation, autonomic nervous system.

For citation: Mikhaylov EN, Lebedev DS, Vander MA, Fedotov PA, Paltsev AV, Cherebillo AY, Sitnikova MY, Shlyakhto EV. Spinal cord electrical stimulation for heart failure. Translational Medicine. 2015;2(5):104–112.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность является прогрессирующим заболеванием с высокой распространенностью. Так, по данным национальных исследований в Российской Федерации насчитывается 5–8 млн. пациентов с ХСН [1, 2]. Несмотря на значительный прогресс в медикаментозной терапии и в развитии интервенционных методов лечения [3, 4], частота возникновения ХСН и смертность от нее продолжают расти [5, 6].

Известно, что симпато-парасимпатический баланс играет важную роль в физиологической и патофизиологической регуляции сердечной деятельности. При ХСН выявляется нарушение баланса автономной нервной активности с повышением симпатического тонуса и снижением парасимпатического нервного тонуса. Такой дисбаланс ассоциирован с прогрессированием ХСН и повышенной смертностью [7, 8].

Подавление симпатической нервной активности возможно с помощью бета-адреноблокаторов, кото-

рые на 35% снижают смертность при ХСН. Но многие пациенты не могут принимать высокие дозы препаратов этой группы по тем или иным причинам [9]. При этом стоит отметить, что лекарственных препаратов, способных напрямую повышать тонус парасимпатической нервной системы, не существует [10]. Таким образом, необходимы новые подходы к лечению ХСН, способные одновременно влиять как на симпатическое, так и на парасимпатическое звенья автономной регуляции. Электрическая стимуляция спинного мозга (ССМ) — один из потенциальных подходов к системному вспомогательному лечению пациентов с ХСН.

Структура и функциональная организация нервной регуляции сердца

Автономная регуляция деятельности сердца осуществляется нервной сетью со сложной иерархической организацией, в которой можно выделить 3 уровня [11–14]. На первом уровне, самом высоком, расположены нейроны центральной нервной систе-

мы (ЦНС) (деятельность нейронов продолговатого и спинного мозга регулируется более высоко расположенными центрами); второй уровень — периферический, в него входят экстракардиальные внутригрудные нейроны; третий уровень, тоже периферический, — собственная внутренняя нервная система сердца.

Периферические уровни (второй и третий) формируют кардиоцентрические ганглии, в то время как ЦНС (первый уровень) участвует в нервных механизмах регулирования сердечной и периферической сосудистой деятельности [13, 15]. Действуя совместно, эти компоненты координируют и регулируют локальные электрические и механические показатели деятельности сердца в каждом сердечном цикле, что обеспечивает постоянное соответствие между сердечным выбросом и потребностями кровотока [16–18]. Для понимания взаимодействий в пределах каждого уровня и между всеми тремя необходимо иметь представление о характеристиках их составных частей.

Афферентные нейроны, связанные с кардиальными и основными сосудистыми сенсорными аксонами, передают информацию о механических и/или химических характеристиках иннервируемой ткани [19]. Тела сенсорных нейронов расположены: 1) в нодозных ганглиях, 2) в ганглиях задних корешков спинного мозга, 3) во внутригрудных экстракардиальных ганглиях и 4) во внутренних ганглиях сердца [19]. Большинство этих нейронов передают данные о механических раздражениях и/или химическом составе тканей в нейроны второго порядка, расположенные в ЦНС и на периферии [19–21]. Информация от кардиальных сенсоров поступает в каждый из трех уровней нервной иерархии; такие сенсоры — первичные звенья, инициирующие дальнейшие реакции в пределах уровней и между уровнями «нейрооси» [13, 22, 23].

Эфферентная нервная передача сигналов от автономной нервной системы к сердцу тесно взаимосвязана с центральными и периферическими рефлексамися [13, 24, 25]. Кардиальные парасимпатические эфферентные тела преганглионарных нейронов расположены в ядрах продолговатого мозга (в основном в *nucleus ambiguus*) и передают активацию на постганглионарные нейроны внутри собственных ганглиев сердца [26, 27]. Симпатические преганглионарные эфферентные нейроны, контролирующие работу сердца, располагаются в среднелатеральном стволе спинного мозга (Т1–Т5) [27]. Они передают активацию на постганглионарные нейроны в звездчатом, среднем цервикальном, верхнем цервикальном, медиастинальном и внутрисердечных ганглиях [27, 28]. Внутри каждого звена

кардиальной нервной системы, от ЦНС до внутренних ганглиев сердца, существуют тесные связи между всеми компонентами.

Локальные нервные ганглии играют роль в интеграции сенсорных сигналов наряду с сигналами из ЦНС. Такие нейроны расположены во всех внутригрудных ганглиях, включая внутрисердечные [13, 29]. Нейроны локальных ганглиев получают сенсорные сигналы от сердца и внутригрудных вен и артерий [17, 30]; их активность регулируется автономными нервными сигналами [17]. Эта группа нейронов формирует доминирующий подкласс нейронов внутрисердечной нервной системы и помогает обработке основных нервных сигналов.

Нарушение автономной регуляции занимает центральное место в формировании заболеваний сердца [31]. Изменения в нервной активации затрагивают всю «нейроось», включая уровень локальной (собственной) нервной системы сердца, внутригрудные симпатические ганглии, спинной мозг, ствол мозга и многие центральные области, вплоть до коры мозга [32]. Подобная функциональная реорганизация приводит к конфликту центральных и периферических отделов нервной системы [33, 34]. Нарушение нервной передачи приводит к неадекватным реакциям, а они в конечном итоге — к чрезмерной симпатической активации [35, 36]. Последняя возникает при некоторых заболеваниях сердца и способствует прогрессированию жизнеугрожающих аритмий и сердечной недостаточности [22, 31]. На основании представлений об иерархической организации автономной регуляции сердечной деятельности были предложены нейромодулирующие подходы для лечения заболеваний сердца, одним из которых является ССМ.

Механизм действия стимуляции спинного мозга

ССМ в качестве лечебного метода была предложена в 1970-х гг. и вначале применялась при хроническом болевом синдроме. В 1980-х гг. ССМ стала использоваться у пациентов с рефрактерной стенокардией.

Концепция ССМ возникла на базе теории возникновения боли, называемой «теорией ворот». Предполагалось, что подавить болевой синдром можно, если «закрыть ворота» болевого рефлекса путем активации афферентных нервных волокон большого диаметра (около 15 мкм) в спинном мозге [37, 38]. Однако последующие исследования показали, что ССМ не «перекрывает» болевой синдром, а кардинально изменяет процессы на уровне взаимодействия нервного окончания и органа. Хотя механизм действия ССМ при этом

остаётся не совсем изученным, представляется, что анальгетический эффект ССМ при болях неврологического генеза отличается от анальгезии при периферической ишемии [39]. В экспериментальных исследованиях показано, что при неврологических болях ССМ изменяет локальные нейрхимические процессы в задних рогах спинного мозга, подавляя возбудимость нейронов, предположительно за счёт изменения локальной концентрации нейротрансмиттеров и нейромодуляторов (в большей степени происходит повышение уровня γ -аминомасляной кислоты) [40].

Впоследствии стало понятно, что эффект ССМ не ограничивается только уровнем спинного мозга и спинномозговых рефлексов. Электрическая активация задних корешков изменяет электрические и биохимические процессы в центральных ядрах и модифицирует автономную нервную деятельность на всех трёх иерархических уровнях «нейрооси», изменяя эфферентную активность симпатического и парасимпатического компонентов.

В случае боли при ишемии анальгезия происходит в основном из-за эффекта периферической вазодилатации. Соответственно, ССМ может применяться для лечения рефрактерной стенокардии без влияния на центральную гемодинамику [41]. Было показано, что антиадренергический эффект ССМ может уменьшать размер инфаркта при профилактической стимуляции. Доказательством угнетения симпатической активности явился тот факт, что положительные эффекты ССМ в эксперименте не развивались на фоне α - и β -адреноблокады [42].

Помимо антиангинального эффекта [43], ССМ обладает многими другими эффектами: уменьшает количество предсердных и желудочковых аритмий [44–46], угнетает апоптоз кардиомиоцитов [42, 47], способствует сохранению сократительной функции левого желудочка после инфаркта миокарда [16, 46]. В остром эксперименте эффективность ССМ выше, если она применяется до формирования ишемии (профилактически) [42]; но и последующая, и хроническая ССМ являются кардиопротективными [44, 46].

Методика стимуляции спинного мозга

Для стимуляции задних рогов спинного мозга электрод должен быть введен в эпидуральное пространство. Для этого выполняется пункция эпидурального пространства в поясничном отделе позвоночника с последующим введением электрода до необходимого уровня. Электрод может располагаться как с левой стороны от средней линии, так и с правой, в зависимости от цели имплантации. Для воздействия на нейроны, связанные с сердечной

деятельностью, электрод следует располагать левее по отношению к средней линии. В ряде случаев для усиления эффекта вводится два электрода с целью билатеральной электротерапии. Обычно используются многоконтактные электроды, предусматривающие возможность коррекции электрического поля стимуляции при смещении электрода. Миграция электрода связана с переходом пациента в вертикальное положение и другими движениями и может выявляться в первые дни после имплантации. Рекомендуется устанавливать электрод так, чтобы его средние полюса располагались напротив целевого уровня стимуляции, поскольку последующая миграция электрода может быть компенсирована переназначением контактов во время программирования устройства. Через подкожный туннель электрод из места пункции выводится на боковую поверхность тела и подключается к имплантируемому стимулятору, который размещается подкожно.

Наиболее важные параметры — это выбор уровня, на котором необходимо проводить электрическую стимуляцию и параметры электрического тока (частота импульсов, амплитуда). С целью воздействия на нейроны, имеющие влияние на сердечную деятельность, стимуляция должна осуществляться на уровне Th1–Th4 (Рисунок 1). Параметры силы тока и частоты стимуляции (обычно от 20 до 120 Гц) подбираются таким образом, чтобы стимуляция была переносима пациентом; для этого выбирается сила тока на 10% меньше вызывающей неприятные ощущения/парестезии.

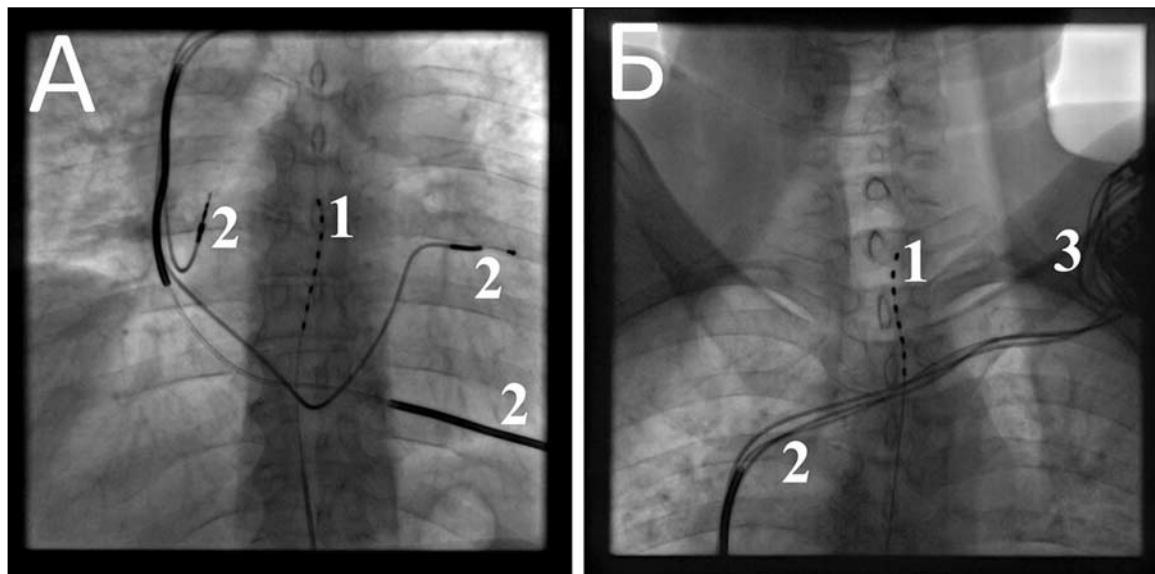
Длительность терапии варьирует в разных исследованиях, составляя от 6 часов в день (по 2 часа 3 раза в день) до 24 часов в сутки.

Имплантируемые стимуляторы представлены в двух вариантах: с подзаряжаемой батареей (бесконтактная зарядка индукционным током) и с неподзаряжаемой. Типы устройств отличаются по габаритам и длительности работы до замены.

Экспериментальные исследования стимуляции спинного мозга при сердечной недостаточности

В одном из первых экспериментальных исследований по ССМ при ХСН было показано, что стимуляция на уровне T1–T2 активировала парасимпатический компонент автономной нервной системы [48]. Авторы исследования отметили, что в модели на собаках с индуцированным инфарктом миокарда происходило увеличение длительности цикла синусового ритма и удлинение АН-интервала атрио-вентрикулярного проведения, а также уменьшалась частота возникновения желудочковых тахикардий и фибрилляции желудочков с 59% до 23%. Эти

Рисунок 1. Рентгенограммы с этапами имплантации электрода для стимуляции спинного мозга у пациента с ХСН.
А: проведение электрода в эпидуральном пространстве грудного отдела позвоночника.
Б: финальная позиция электрода. 1 — электрод для ССМ;
 2 — электроды трехкамерного кардиовертера-дефибриллятора;
 3 — корпус трехкамерного кардиовертера-дефибриллятора (CRT-D)



эффекты не развивались на фоне двусторонней перерезки блуждающего нерва [49]. В другой работе в эксперименте на собаках был индуцирован инфаркт миокарда, а ХСН провоцировалась частой стимуляцией желудочков. Животные на период 5 недель были распределены в следующие группы: 1) отсутствие терапии, 2) терапия карведилолом, 3) ССМ на уровне Т4/Т5 в течение 2 часов трижды в день [46]. После индукции инфаркта и провокации ХСН фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) снизилась до 18%. В дальнейшем в ходе эксперимента в группах контроля, терапии карведилолом и ССМ ФВ увеличилась до 28%, 34% и 47% соответственно. Аналогичные результаты были получены при ССМ в эксперименте на свиньях [50]. В этом исследовании авторы использовали такую же модель развития ХСН (индуцированный инфаркт миокарда и быстрая стимуляция желудочков) на 9 свиньях. ССМ применялась дважды в ходе исследования, оценивались инвазивные и неинвазивные параметры циркулирующих маркеров и гемодинамики. Было показано, что короткое включение ССМ снижает потребление кислорода миокардом без значимого изменения уровня норэпинефрина в крови коронарных артерий, способствует улучшению глобальной и регионарной сократимости миокарда, снижает диссинхронию миокарда.

Клинические исследования

На основании результатов экспериментальных работ было проведено несколько клинических исследований у пациентов с ХСН.

В первое клиническое исследование было включено 9 пациентов, которым имплантировали систему электрической стимуляции спинного мозга. Пациенты были рандомизированы в одну из двух групп: группа активной стимуляции и группа без активации устройства. Через 3 месяца осуществлялась перекрестная активация/деактивация устройства [51]. Общая длительность исследования составила 7 месяцев. Основной конечной точкой исследования была безопасность применения методики; особое внимание уделялось изучению взаимодействий стимулятора спинного мозга и имплантированного кардиовертера-дефибриллятора. Продемонстрировано, что ССМ не провоцировала сердечно-сосудистые события, и у большинства пациентов отмечалось уменьшение симптомов ХСН, хотя и не было статистически значимых различий в величине ФВ ЛЖ и уровне натрийуретического пептида в зависимости от проведения стимуляции. Важным результатом исследования было то, что:

- общее количество желудочковых аритмий снизилось;
- ни у одного из пациентов не наблюдалось взаимодействия имплантированного кардиовертера-дефибриллятора и системы ССМ;
- не требовалось проведения дополнительных настроек дефибриллятора.

В последующем многоцентровом нерандомизированном исследовании (SCS HEART) устройство для ССМ было имплантировано 17 пациентам с ХСН III функционального класса (NYHA) [52]. Группу контроля составили пациенты, отказавшиеся-

ся от имплантации устройства. Устройство было запрограммировано на обеспечение стимуляции в течение 24 часов в сутки (50 Гц при длительности импульса 200 мкс). Первичной конечной точкой была безопасность терапии. Трём пациентам потребовалось перепрограммирование устройства или репозиция электрода из-за дискомфорта в шее или спине. Через 6 месяцев терапии отмечались значительные улучшения в функциональном классе ХСН (2,1 против 3,0), качестве жизни (миннесотский опросник, 27 ± 22 против 42 ± 26 баллов), конечном систолическом объеме ЛЖ (137 ± 37 против 174 ± 57 мл), ФВ ЛЖ (37 ± 8 против $25 \pm 6\%$). В совокупности у 73% пациентов отмечалось улучшение не менее 4 из 6 параметров эффективности. К 18 месяцу наблюдения 2 больных (12%) умерли, еще 2 (12%) были госпитализированы по поводу ХСН. Не было отмечено неблагоприятных взаимодействий с кардиовертерами-дефибрилляторами и устройствами для кардиоресинхронизации. У 4 (24%) пациентов до имплантации ССМ отмечались эпизоды ФЖ/ЖТ, и у всех продолжались срабатывания имплантированных дефибрилляторов по поводу желудочковых нарушений ритма. Таким образом, в данной работе не подтвердились результаты экспериментальных исследований, указывающих на снижение количества желудочковых аритмий на фоне ССМ.

Недавно были представлены промежуточные результаты первого многоцентрового рандомизированного исследования (DEFEAT-HF) [53], в которое включили 66 пациентов с ХСН III ФК со средней ФВ ЛЖ $29 \pm 5\%$, рандомизированных в соотношении 3:2 в группу ССМ или группу контроля. На 6 месяце наблюдения пациенты контрольной группы были переведены в группу стимуляции. Первичной конечной точкой было сокращение индекса конечного систолического объема ЛЖ к 6 месяцу. Не было выявлено различий между группами активного лечения и контроля в индексе объема ЛЖ, пиковом потреблении кислорода, концентрации натрийуретического пептида в плазме, а также в других параметрах. Наблюдение в этом исследовании продолжается, далее будут оцениваться эффекты у пациентов группы терапии через год ССМ, а у пациентов группы контроля — через 6 месяцев после активации стимуляции. Возможно, что в данной работе отсутствие эффекта от ССМ было связано с субоптимальными параметрами стимуляции, в частности, с проведением стимуляции только 12 часов в сутки.

В настоящее время ожидаются результаты еще нескольких исследований (Таблица 1). Так, в исследовании DEFEAT-HF еще продолжается период

наблюдения, и полнотекстовая публикация будет представлена в ближайшем будущем. Исследование TAME-HF было инициировано в 2013 году, предполагало включение 20 пациентов, но было остановлено из-за крайне медленного набора пациентов.

Исследование RAPID-HELP (NCT02450110; clinicaltrials.gov), инициированное в России в 2015 году, предусматривает включение 40 пациентов и рандомизацию в соотношении 1:1 на ССМ и группу контроля. Эффекты стимуляции в режиме 24 часа в сутки будут оцениваться через 1 и 2 месяца наблюдения. Первичная конечная точка исследования — изменение концентрации NT-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида; вторичные конечные точки включают оценку изменений вегетативных проб, параметров качества жизни, электрофизиологических свойств предсердий и других показателей.

Заключение

Нейростимуляция обладает более сложным эффектом, чем предполагалось ранее, поэтому при изучении ее эффектов необходимо принимать во внимание несколько моментов. Основной аспект касается неадекватности прямой экстраполяции на человека результатов, полученных в эксперименте на животных (зачастую на фоне глубокой анестезии). Интенсивность и продолжительность стимуляции, продемонстрировавшие хорошие результаты в таких условиях, могут значительно отличаться от физиологических или оказаться непереносимыми для пациентов. Таким образом, параметры «дозирования» ССМ у человека сегодня остаются неопределенными. Помимо этого, интенсивность стимуляции, хорошо переносимой пациентами, значительно варьирует, поэтому необходимая терапевтическая интенсивность ССМ может стать недостижимой, а следовательно, у части больных ожидаемо отсутствие эффективности метода [54]. Также необходимо учитывать, что истинно «слепое» исследование для изучения эффектов ССМ организовать крайне затруднительно, поскольку момент включения/выключения стимуляции сложно завуалировать.

Учитывая тот факт, что технология ССМ (как и все новые методы модуляции вегетативной нервной активности) является инвазивной и, следовательно, обладает определенным риском для пациента, важно иметь представление о долгосрочных последствиях применения таких устройств у пациентов с ХСН. С учетом полученных отрицательных результатов в исследовании DEFEAT-HF, пока неясно, получит ли эта технология дальнейшее интенсивное развитие

**ЗАВЕРШЕННЫЕ И ТЕКУЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СТИМУЛЯЦИИ СПИННОГО МОЗГА
ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Название	Кол-во пациентов	Критерии	Дизайн	Конечные точки	Статус
Нейростимуляция спинномозговых нервов, воздействующих на сердце	9	– ФВЛЖ \leq 30% – ХСН III ФК.	Рандомизированное, двойное слепое, перекрестное	Безопасность, взаимодействие с другими имплантированными устройствами, симптоматика	Результаты опубликованы
DEFEAT-HF	66	– ФВЛЖ \leq 35% – ХСН III ФК – узкий QRS – дилатация ЛЖ	Рандомизированное, слепое, параллельное	Динамика объема ЛЖ	Ожидается полнотекстовая публикация; продолжается наблюдение
SCS HEART	20	– ФВЛЖ 20–35% – ХСН III–IV ФК – дилатация ЛЖ	Одна группа, открытое	Безопасность, динамика ФВЛЖ, толерантность к физической нагрузке, качество жизни	Результаты опубликованы
TAME-HF	20	– ФВЛЖ \leq 35% – ХСН III ФК – узкий QRS	Одна группа, открытое	Динамика объема ЛЖ, симптомы, толерантность к физической нагрузке	Остановлено
RAPID-HELP	40	– ФВЛЖ \leq 35% – ХСН II–III ф.к.	Рандомизированное, параллельное, открытое	Динамика натрийуретического пептида, пиковое потребление O ₂ , толерантность к физической нагрузке, вегетативные пробы	Набор пациентов

Примечание: ЛЖ — левый желудочек; ФВ — фракция выброса; ФК — функциональный класс (NYHA).

у больных сердечной недостаточностью. Однако факты свидетельствуют о том, что ССМ оказывает десимпатизирующее влияние и этот эффект может найти применение при других сердечно-сосудистых заболеваниях.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Seferovic PM, Stroerk S, Filippatos G et al. Organization of HF management in European Society of Cardiology member countries: survey of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the Heart Failure National Societies / Working Groups. *Eur. J. Heart Fail.* 2013;15(9):947–959.
2. Ситникова М. Ю., Юрченко А. В., Лясникова Е. А., и др. Опыт создания и первые результаты работы российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUS-HFR) в трех субъектах Российской Федерации. *Трансляционная медицина.* 2014;2:73–81.

ности (RUS-HFR) в трех субъектах Российской Федерации. *Трансляционная медицина.* 2014;2:73–81.

3. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность.* 2013;14(7):379–472. [Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP et al. SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision). 2013;14(7):379–472. In Russian].
4. Ситникова М. Ю., Лясникова Е. А., Трукшина М. А. Хроническая сердечная недостаточность: как оценить объем ее проблем и оптимизировать терапию пациентов с ее тяжелыми формами. *Трансляционная медицина.* 2013;1(18):67–74.
5. Savoye C, Equine O, Tricot O et al. REmodelage VEentriculaire study group. Left ventricular remodelling after anterior wall acute myocardial infarction in modern clinical practice (from the Remodelage VEentriculaire [REVE] study group). *Am. J. Cardiol.* 2006;98:1144–1149.
6. Papadopoulos CE, Karvounis HI, Giannakoulas G et al. Predictors of left ventricular remodelling after reperfused acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2007;99:1024–1025.
7. Olshansky B, Sabbah HN, Hauptman PJ et al. Parasympathetic nervous system and heart failure: Pathophysiology and potential implications for therapy. *Circulation.* 2008;118:863–871.

8. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: Clinical implications of an updated model. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54:375–385.
9. Galatius S, Gustafsson F, Atar D et al. Tolerability of beta-blocker initiation and titration with bisoprolol and carvedilol in congestive heart failure — a randomized comparison. *Cardiology.* 2004;102:160–165.
10. Desai MY, Watanabe MA, Laddu AA et al. Pharmacologic modulation of parasympathetic activity in heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2011;16:179–193.
11. Armour JA. Cardiac neuronal hierarchy in health and disease. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004;287:R262–R271.
12. Kember G, Armour JA, Zamir M. Neural control of heart rate: the role of neuronal networking. *J. Theor. Biol.* 2011;277:41–47.
13. Armour JA. Potential clinical relevance of the ‘little brain’ on the mammalian heart. *Exp. Physiol.* 2008;93:165–176.
14. Buckley U, Shivkumar K, Ardell JL. Autonomic regulation therapy in heart failure. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2015;12(4):284–293.
15. Kember G, Armour JA, Zamir M. Neural control of heart rate: the role of neuronal networking // *J. Theor. Biol.* 2011;277:41–47.
16. Ardell JL, Cardinal R, Vermeulen M et al. Dorsal spinal cord stimulation obtunds the capacity of intrathoracic extracardiac neurons to transduce myocardial ischemia. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009;297: R470–R477.
17. Beaumont E, Salavatian S, Southerland EM et al. Network interactions within the canine intrinsic cardiac nervous system: implications for reflex control of regional cardiac function. *J. Physiol.* 2013;591:4515–4533.
18. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP et al. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology.* 1992;42:1727–1732.
19. Armour JA, Kember G. Cardiac sensory neurons / In: Armour JA, Ardell JL, editors // *Basic and clinical neurocardiology.* New York.: Oxford University Press; 2004:79–117.
20. Foreman RD. Mechanisms of cardiac pain. *Annu. Rev. Physiol.* 1999;61:143–167.
21. Fu LW, Longhurst JC. Regulation of cardiac afferent excitability in ischemia. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009;194:185–225.
22. Fukuda K, Kanazawa H, Aizawa Y et al. Cardiac innervation and sudden cardiac death. *Circ. Res.* 2015;116 (12):2005–2019.
23. Zucker IH, Patel KP, Schultz HD. Neurohumoral stimulation. *Heart Fail. Clin.* 2012;8:87–99.
24. Andresen MC, Kunze DL, Mendelowitz D. Central nervous system regulation of the heart / In: Armour JA, Ardell JL, editors // *Basic and clinical neurocardiology.* New York.: Oxford University Press; 2004:187–219.
25. Zucker IH, Gilmore JP. Reflex control of the circulation // Boca Raton: CRC Pres. 1991.
26. Blinder KJ, Johnson TA, Massari JV. Negative inotropic vagal preganglionic neurons in the nucleus ambiguus of the cat: neuroanatomical comparison with negative chronotropic neurons utilizing dual retrograde tracers. *Brain Res.* 1998;804:325–330.
27. Hopkins DA, Armour JA. Localization of sympathetic postganglionic and parasympathetic preganglionic neurons which innervate different regions of the dog heart. *J. Comp. Neurol.* 1984;229:186–198.
28. Randall WC. Efferent sympathetic innervation of the heart / In: Armour JA, Ardell JL, editors // *Neurocardiology.* New York: Oxford University Press; 1994:77–94.
29. Gray AL, Johnson TA, Ardell JL et al. Parasympathetic control of the heart. II. A novel interganglionic intrinsic cardiac circuit mediates neural control of heart rate. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2004;96:2273–2278.
30. Waldmann M, Thompson GW, Kember GC et al. Stochastic behavior of atrial and ventricular intrinsic cardiac neurons. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2006;101: P. 413–419.
31. Florea VG, Cohn JN. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ. Res.* 2014;114: P. 1815–1826.
32. Macey PM, Wu P, Kumar R et al. Differential responses of the insular cortex gyri to autonomic challenges. *Auton. Neurosci. Basic. Clin.* 2012;168:72–81.
33. Billman GE. A comprehensive review and analysis of 25 years of data from an in vivo canine model of sudden cardiac death: implications for future anti-arrhythmic drug development. *Pharmacol. Ther.* 2006;111:808–835.
34. Kember G, Armour JA, Zamir M. Neural control hierarchy of the heart has not evolved to deal with myocardial ischemia. *Physiol. Genomics.* 2013;45:638–644.
35. Vaseghi M, Gima J, Kanaan C et al. Cardiac sympathetic denervation in patients with refractory ventricular arrhythmias or electrical storm: intermediate and long-term follow-up. *Heart Rhythm.* 2014;11:360–366.
36. Wang HJ, Wang W, Cornish KG et al. Cardiac sympathetic afferent denervation attenuates cardiac remodeling and improves cardiovascular dysfunction in rats with heart failure. *Hypertension.* 2014;64:745–755.
37. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science.* 1965;150:971–979.
38. Wall PD, Sweet WH. Temporary abolition of pain in man. *Science.* — 1967. — V. 155. — P. 108–109.
39. Linderoth B, Foreman RD. Physiology of spinal cord stimulation: review and update // *Neuromodulation.* 1999;2: 150–164.
40. Stiller CO, Cui JG, O’Connor WT et al. Release of gamma-aminobutyric acid in the dorsal horn and suppression of tactile allodynia by spinal cord stimulation in mononeuropathic rats. *Neurosurgery.* 1996;39:367–374.
41. Foreman RD, Linderoth B, Ardell JL et al. Modulation of intrinsic cardiac neurons by spinal cord stimulation: implications for its therapeutic use in angina pectoris // *Cardiovasc Res.* 2000;47:367–375.
42. Southerland EM, Milhorn DM, Foreman RD et al. Preemptive, but not reactive, spinal cord stimulation mitigates transient ischemia-induced myocardial infarction via cardiac adrenergic neurons. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007;292: H311–H317.
43. Borjesson M, Andrell P, Lundberg D et al. Spinal cord stimulation in severe angina pectoris — a systematic review based on the Swedish Council on Technology assessment in health care report on long-standing pain. *Pain.* 2008;140:501–508.
44. Ardell JL, Cardinal R, Beaumont E et al. Chronic spinal cord stimulation modifies intrinsic cardiac synaptic efficacy in the suppression of atrial fibrillation. *Auton. Neurosci. Basic. Clin.* 2014;186:38–44.
45. Gibbons DD, Southerland EM, Hoover DB et al. Neuromodulation targets intrinsic cardiac neurons to attenuate neuronally mediated atrial arrhythmias. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2012;302: R357–R364.
46. Lopshire JC, Zhou X, Dusa C et al. Spinal cord stimulation improves ventricular function and reduces ventricular arrhythmias in a canine postinfarction heart failure model. *Circulation.* 2009;120:286–294.
47. Southerland EM, Gibbons DD, Smith SB et al. Activated cranial cervical cord neurons affect left ventricular infarct size and the potential for sudden cardiac death. *Auton. Neurosci.* 2012;169:34–42.

48. Olgin JE, Takahashi T, Wilson E et al. Effects of thoracic spinal cord stimulation on cardiac autonomic regulation of the sinus and atrioventricular nodes. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2002;13:475–481.

49. Issa ZF, Zhou X, Ujhelyi MR et al. Thoracic spinal cord stimulation reduces the risk of ischemic ventricular arrhythmias in a postinfarction heart failure canine model. *Circulation.* 2005;111:3217–3220.

50. Liu Y, Yue WS, Liao SY et al. Thoracic spinal cord stimulation improves cardiac contractile function and myocardial oxygen consumption in a porcine model of ischemic heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:534–540.

51. Torre-Amione G, Alo K, Estep JD et al. Spinal cord stimulation is safe and feasible in patients with advanced heart failure: early clinical experience. *Eur. J. Heart Fail.* 2014;16(7):788–795.

52. Tse HF, Turner S, Sanders P et al. Thoracic spinal cord stimulation for heart failure as a restorative treatment (SCS HEART study): First-in-human experience // *Heart Rhythm.* 2015;12:588–595.

53. Zipes DP, Neuzil P, Theres H et al. Ventricular functional response to spinal cord stimulation of advanced heart failure: primary results of the randomized DEFEAT-HF trial. Paper presented at: American Heart Association. Chicago; 2014.

54. Schwartz P.J., La Rovere M.T., De Ferrari G.M., et al. Autonomic modulation for the management of patients with chronic heart failure // *Circ. Heart Fail.* 2015;8(3):619–628.

Информация об авторах

Михайлов Евгений Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий НИЛ нейромодуляции, доцент кафедры хирургических болезней ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лебедев Дмитрий Сергеевич — доктор медицинских наук, руководитель НИО аритмологии, профессор кафедры хирургических болезней ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вандер Марианна Александровна — младший научный сотрудник НИЛ нейромодуляции, кардиолог отделения рентген-хирургических методов лечения нарушений ритма и кардиостимуляции ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Федотов Петр Алексеевич — кандидат медицинских наук, заведующий НИЛ высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пальцев Артем Александрович — кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург отдела нейрохирургии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Черемилло Владислав Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела нейрохирургии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ситникова Мария Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИО сердечной недостаточности ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шляхто Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, директор Института сердца и сосудов ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Evgeny N. Mikhaylov, MD, Head of the Research Laboratory of Neuromodulation, Associate Professor of Department of Surgical Morbidity, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Dmitry S. Lebedev, MD, Head of Research Laboratory of Arrhythmology, Professor of Department of Surgical Morbidity, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Marianna A. Vander, Junior Researcher of Research Laboratory of Neuromodulation, Cardiologist Department X-surgical Treatments pro Arrhythmias et Pacing, Federal Almazov North-West Medical research Centre;

Petr A. Fedotov, PhD, Head of Research Laboratory of Hi-tech Methods of Treatment of Heart Failure, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Artem A. Paltsev, PhD, Neurosurgeon of Neurosurgery Department, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Vladislav Yu. Cherebillo, MD, Professor, Head of Neurosurgery Department, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Maria Yu. Sitnikova, MD, Professor, Head of Heart Failure Department, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Eugeny V. Shlyakhto, MD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, General Director of Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Director of Heart and Vessels Institute, Federal Almazov North-West Medical Research Centre.