

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.12-007-053.1:612.178.3

ЛЕВОСТОРОННЯЯ СИМПАТИЧЕСКАЯ ДЕНЕРВАЦИЯ СЕРДЦА В ЛЕЧЕНИИ ВРОЖДЕННОГО СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА $Q-T$

Л. А. Бокерия, З. Б. Махалдiani, М. К. Санакоев, М. Б. Биниашивили

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия)
РАМН, Москва

Лечение жизнеугрожающих аритмий у пациентов детского и юношеского возраста является крайне сложной проблемой. Сказанное в полной мере относится к врожденному синдрому удлиненного интервала $Q-T$ (Long QT Syndrome, LQTS) [21]. Врожденный LQTS является редким, но опасным для жизни расстройством электрофизиологических свойств сердца. Данный синдром представляет собой нарушение пролонгированной сердечной реполяризации, которая возникает в результате мутации генов, ответственных за калиевые и натриевые каналы кардиомиоцитов, что обуславливает гетерогенность данного синдрома. Врожденный LQTS характеризуется сочетанием увеличения длительности интервала $Q-T$ на ЭКГ более 440 мс, полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «torsade de pointes», клинически проявляющейся головокружениями и потерей сознания (синкопе), а также внезапной сердечной смертью, в том числе в семейном анамнезе [15].

Доказательство того факта, что симпатическая нервная система индуцирует полиморфную ЖТ у большинства пациентов с LQTS, диктует проведение у данной категории больных антиадренергического лечения [11, 12, 22].

Существующие в настоящее время *терапевтические* методы лечения LQTS включают [9, 12, 27]: 1) антиадренергическую терапию; 2) имплантацию кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД); 3) перманентную кардиостимуляцию.

Антиадренергическая терапия β -блокаторами «per os» уменьшает частоту остановки сердца у 70% пациентов и остается основным методом лечения. Однако несмотря на то, что использование β -блокаторов является наиболее эффективным методом лечения LQTS, примерно у 30% пациентов сохраняются рецидивы аритмии и синкопе даже на фоне проводимой максимальной медикаментозной терапии, а у 10% больных сохраняется риск остановки сердца или внезапной сердечной

смерти [6, 22]. Несмотря на то что имплантация ИКД в настоящее время осуществляется пациентам с преходящими эпизодами остановки сердца, более спорным остается вопрос лечения больных с эпизодами синкопе, а также купирование тахикардии, индуцирующей разряды ИКД [6, 8, 21].

Аритмогенный потенциал главным образом сосредоточен в третьем левом шейном симпатическом ганглии (звездчатом узле). В связи с этим антифибрилляторный эффект левосторонней стеллатэктомии объясняет клинический эффект левосторонней симпатической денервации сердца у пациентов с LQTS [10, 24]. После того как в 1970 г. была выполнена первая левосторонняя симпатическая денервация сердца [5], данную операцию стали выполнять в клиниках США и Западной Европы.

ЛЕВОСТОРОННЯЯ СИМПАТИЧЕСКАЯ ДЕНЕРВАЦИЯ СЕРДЦА – ЭФФЕКТИВНЫЙ ХИРУРГИЧЕСКИЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОГО СИНДРОМА УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА $Q-T$

В 1991 г. были опубликованы первые результаты операций левосторонней симпатической денервации сердца, выполненных во всех клиниках мира у 85 пациентов, страдающих LQTS [14]. Примерно через 15 лет группа ученых, главным образом из Университета г. Павии (University of Pavia, Italy) и Медицинского центра Университета г. Рочестера (University of Rochester Medical Center, USA), опубликовали результаты многолетнего опыта выполнения операций левосторонней симпатической денервации сердца у 162 пациентов с LQTS [2, 7, 17, 18]. Проведенные в течение длительного времени исследования позволили должным образом оценить эффективность левосторонней симпатической денервации сердца в лечении LQTS у пациентов с высоким риском развития жизнеугрожающих тахикардий.

ЛЕВОСТОРОННЯЯ ШЕЙНО-ГРУДНАЯ СИМПАТЭКТОМИЯ

Сегодня в медицинских центрах различных стран накоплен более чем 35-летний опыт выполнения операций левосторонней симпатической денервации сердца. Техника выполнения операций и послеоперационные результаты значительным образом отличаются друг от друга.

Под операцией левосторонней симпатической денервации сердца понимают левостороннюю шейно-грудную симпатэктомию, которая заключается в резекции нижней трети третьего левого шейного симпатического ганглия, резекции аортальной ветви данного ганглия, а также резекции грудных симпатических ганглиев на уровне Th₂–Th₄ слева. Данная процедура обеспечивает адекватную симпатическую денервацию сердца с низкой вероятностью развития синдрома Горнера, так как большинство симпатических волокон глаза исходят из верхней части звездчатого узла и при данной операции сохраняются. Несмотря на это, в редких случаях у пациентов после операции может присутствовать преходящий птоз левого века, однако его едва можно заметить при открытых глазах. Время проведения операции составляет около 35–40 минут. Указанная процедура впервые была выполнена в Медицинском центре Университета г. Рочестера (США) и впоследствии в Университете г. Павии (Италия). Операции преимущественно выполнялись из надключичного или ретроплеврального доступов без вскрытия грудной клетки [7, 17].

В настоящее время признано целесообразным отказаться от полной резекции левого третьего шейного ганглия (операция левосторонней стеллатэктомии), так как при этом не достигается полноценной денервации сердца, более того, операция приводит к манифестации синдрома Горнера. В противоположность этому, шейно-грудная симпатэктомия слева в экспериментах на животных приводит к полноценной симпатической денервации сердца.

В России в 2006 г. в экспериментальном отделе НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН было проведено исследование на 8 беспородных собаках обоего пола массой 17–20 кг. Цель исследования заключалась в экспериментальной апробации торакоскопической методики билатеральной шейно-грудной симпатэктомии и изучении влияния данной операции на $Q-T_c$ (корригированный интервал $Q-T$). Операция заключалась в резекции аортальной ветви левого третьего шейного симпатического ганглия, резекции его нижней трети, а также резекции симпатических ганглиев на уровне Th₂–Th₄ из 3-портовой правосторонней и левосторонней торакоскопии (рис. 1, 2). Хоро-

шими считались результаты операции, если $Q-T_c$ снижался более чем на 40 мс. Операции были выполнены исходно здоровым животным с нормальными показателями ЭКГ и $Q-T_c$. Тем не менее, после операции укорочение $Q-T_c$ составило более 40 мс у 6 животных из 8 оперированных [1]. Полученные данные в полной мере соответствуют результатам исследований других авторов и свидетельствуют о перспективности данного подхода при лечении врожденного LQTS у людей [10].

Лечение пациентов с врожденным LQTS, у которых продолжают возникать сердечные приступы, несмотря на проводимую медикаментозную терапию β -блокаторами, остается крайне сложной проблемой. Р. J. Schwartz и соавт. в 2004 г. опубли-

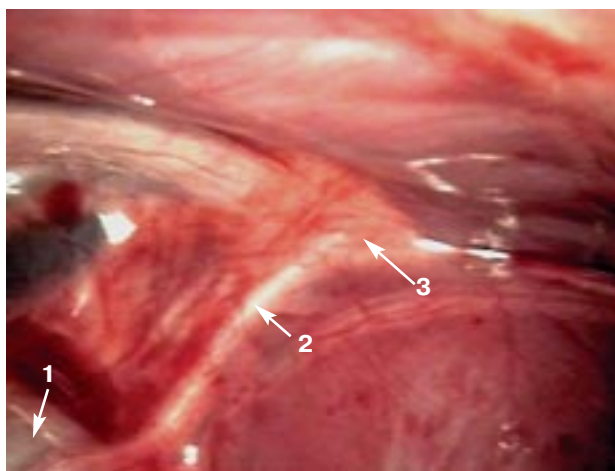


Рис. 1. Интраоперационное эндифото, верхний купол левой плевральной полости.

1 — дуга аорты; 2 — аортальная симпатическая ветвь; 3 — левый третий шейный симпатический ганглий.

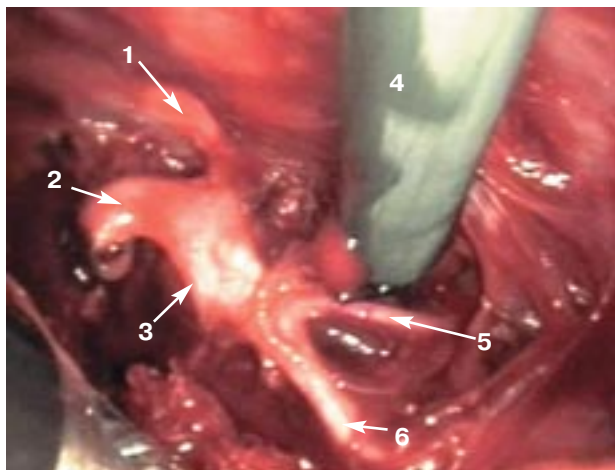


Рис. 2. Пересечение нижней трети левого третьего шейного симпатического ганглия, интраоперационное эндифото.

1 — симпатическая ветвь, идущая от левого второго к третьему шейному симпатическому ганглию; 2 — пересеченная симпатическая ветвь, идущая от левого третьего шейного симпатического ганглия к дуге аорты; 3 — тело левого третьего шейного симпатического ганглия; 4 — лапароскопический крючок; 5 — спинальная ветвь; 6 — проксимальная часть грудного отдела левого симпатического ствола.

ковали результаты самого широкомасштабного исследования, посвященного проблеме лечения врожденного LQTS с помощью левосторонней симпатической денервации сердца [14].

Операция левосторонней симпатической денервации сердца была выполнена 147 больным с LQTS. У всех пациентов наблюдалось значительное увеличение интервала $Q-T$ (корригированный $Q-Tc = 543 \pm 65$ мс); в 99% случаев имела симптоматика заболевания, у 48% больных в анамнезе были эпизоды остановки сердца, и у 75% сохранялась симптоматика заболевания, несмотря на терапию β -блокаторами. Средняя продолжительность наблюдения между впервые возникшим сердечным приступом и операцией и после левосторонней симпатической денервации сердца составляла 4,6 и 7,8 года соответственно.

После операции левосторонней симпатической денервации сердца у 46% пациентов исчезли клинические симптомы заболевания. Однако синкопальные состояния продолжали наблюдаться у 31% пациентов, а преходящие случаи остановки сердца — у 16%. При этом внезапная сердечная смерть наблюдалась только в 7% случаев. В среднем частота ранних случаев возникновения сердечных приступов снизилась у 91% пациентов ($p < 0,001$). У 74 пациентов, имеющих только синкопальные состояния в анамнезе перед операцией, наблюдалось существенное снижение частоты возникновения сердечных приступов, как и в основной группе, при этом $Q-Tc$ у них составил менее 500 мс. У 5 пациентов с ранее имплантированными ИКД операция левосторонней симпатической денервации сердца позволила на 95% снизить частоту срабатывания дефибриллятора, в среднем с 25 до 0 случаев у каждого пациента ($p = 0,02$). При генотипировании выяснилось, что операция левосторонней симпатической денервации сердца оказалась наиболее эффективной у пациентов с LQT1 и LQT3 формами заболевания.

Авторы считают, что операция левосторонней симпатической денервации сердца должна быть рекомендована пациентам, у которых периодически продолжают возникать синкопальные состояния, несмотря на терапию β -блокаторами, а также пациентам, у которых часто срабатывают ИКД.

Результаты представленного исследования достоверно указывают на то обстоятельство, что операция левосторонней симпатической денервации сердца существенно снижает частоту возникновения синкопальных состояний и случаев остановки сердца. Так, среди пациентов, имеющих перед операцией в анамнезе только синкопе, 5-летняя вероятность послеоперационной остановки сердца и внезапной сердечной смерти со-

ставляла 11%, а выживаемость — 97%. Выживаемость в общей группе пациентов в течение 5 лет послеоперационного наблюдения, включая пациентов со случаями остановки сердца в анамнезе до операции, составила 95%. В дополнение к этому, операция левосторонней симпатической денервации сердца сопровождалась значительным укорочением интервала $Q-Tc$.

Указанные находки вместе с исследованием отдаленных результатов операции левосторонней симпатической денервации сердца в группе пациентов с высоким риском предоставляют ценную информацию в области лечения пациентов с LQTS. Они особенно важны для молодых пациентов, у которых продолжают возникать синкопальные состояния, несмотря на проводимую терапию β -блокаторами, и которые имеют показания для имплантации ИКД.

Левостороннюю симпатическую денервацию сердца необходимо выполнять при лечении LQTS по нескольким причинам. Первые исследования F. Yanowitz и соавт. показали различное влияние правосторонней и левосторонней стеллатэктомии на реполяризацию желудочков [26]. Установленная «триггерная» роль симпатической нервной системы явилась доказательством множественных механизмов, лежащих в основе антиаритмического и антифибрилляторного эффекта левосторонней симпатической денервации сердца [5, 10, 11]. Это главным образом относится к электрофизиологическим последствиям, связанным со снижением выделения норадреналина и его действия на желудочки сердца, что обуславливает предупреждение или подавление ранней деполяризации и ригентри механизмов возникновения полиморфной ФЖ [23]. Недавно проведенные экспериментальные исследования подтвердили высокий аритмический потенциал левых симпатических нервов сердца [3, 13].

Подтверждением этому являются результаты рандомизированного исследования эффективности операции левосторонней симпатической денервации сердца у пациентов с ИБС. Данное исследование показало существенное снижение — с 22 до 3,5% частоты случаев внезапной сердечной смерти у пациентов, перенесших инфаркт миокарда в течение 2 лет наблюдения, что важно в комплексном лечении данной категории больных [16].

Таким образом, в настоящее время существуют экспериментальные и клинические исследования, которые свидетельствуют о том, что левосторонняя симпатическая денервация сердца позволяет предупредить возникновение жизнеугрожающих аритмий или существенно снизить частоту их возникновения у пациентов с врожденным LQTS.

Как показали исследования, левосторонняя симпатическая денервация сердца у пациентов с LQTS на 91% снижает частоту возникновения пресинкопальных и синкопальных состояний по сравнению с монотерапией β -блокаторами [17].

У пациентов с LQTS после левосторонней симпатической денервации сердца происходит укорочение интервала $Q-T$ на ЭКГ в среднем на 40 мс. Пациенты, у которых в течение 6 месяцев после левосторонней симпатической денервации сердца скорректированный интервал $Q-T$ ($Q-T_c$) сохраняет длительность более 500 мс, имеют высокий риск возникновения полиморфной ЖТ. Больным данной категории осуществляется имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов.

Таким образом, у некоторых пациентов левосторонняя симпатическая денервация сердца не только устраняет «триггерную» роль симпатической нервной системы, но и посредством укорочения интервала $Q-T$ непосредственно действует на аритмогенный субстрат.

В настоящее время большинству пациентов с врожденным LQTS имплантируют ИКД, часто без предшествующих случаев преходящей остановки сердца в анамнезе. Однако, несмотря на то что ИКД могут предотвратить внезапную сердечную смерть, они не предотвращают возникновение полиморфной ЖТ, которая провоцирует разряды дефибрилляции ИКД. Вместе с этим в исследовании P. J. Schwartz и соавт. было показано, что операции левосторонней симпатической денервации сердца на 95% снижают частоту возникновения дефибрилляции у пациентов с установленными ИКД. Таким образом, сочетанные операции левосторонней симпатической денервации сердца и имплантации ИКД у пациентов

с LQTS и предшествующими эпизодами полиморфной ЖТ и преходящей остановкой сердца способны предотвратить внезапную сердечную смерть и существенно улучшить качество жизни больных.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕВОСТОРОННЕЙ СИМПАТИЧЕСКОЙ ДЕНЕРВАЦИИ СЕРДЦА ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПИЧЕСКИХ ФОРМ LQTS

В исследовании P. J. Schwartz и соавт. из 147 пациентов, которым была выполнена левосторонняя симпатическая денервация сердца, 35% пациентов (51 человек) были генотипированы [18]. Таким образом, стало возможным оценить клинический эффект операции на различные генотипические формы заболевания. При этом 18 пациентов имели форму LQTS1, 15 – LQTS2, 8 – LQTS3, и 9 имели классический синдром Джервела–Ланге–Нильсена (JLN). Один пациент имел двойную мутацию в генах KCNQ1/HERG [20]. Как оказалось, частота возникновения случаев остановки сердца и внезапной сердечной смерти была значительно выше среди пациентов с LQTS2 и синдромом Джервела–Ланге–Нильсена (JLN) по сравнению с пациентами с формами заболевания LQTS1 и LQTS3 (рис. 3).

Таким образом, было установлено, что операция левосторонней симпатической денервации сердца наиболее эффективна у пациентов с формами заболевания LQTS1 и LQTS3. Интересным является то обстоятельство, что операция левосторонней симпатической денервации сердца обладает свойством снижать адренергическое влияние без снижения частоты сердечных сокращений

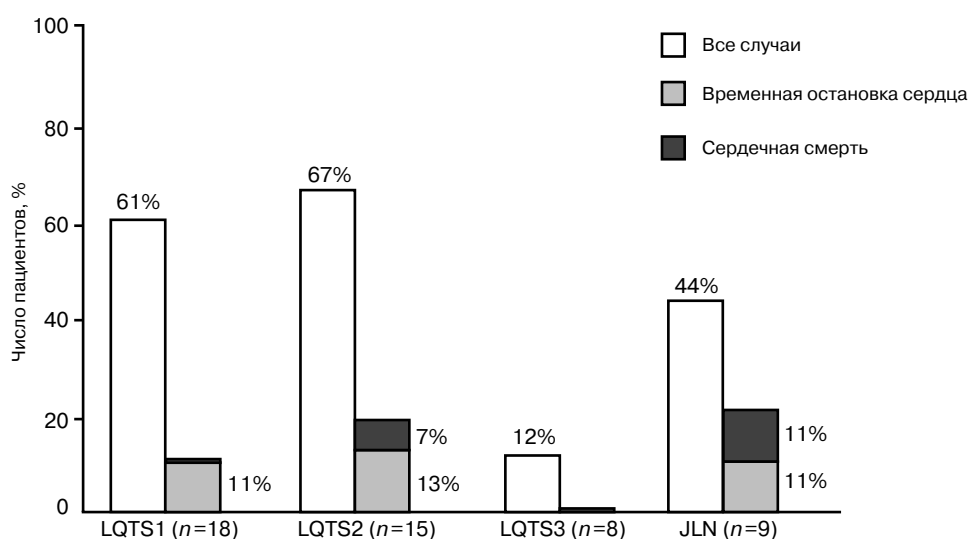


Рис. 3. Частота возникновения сердечных приступов у пациентов с разными генотипическими формами синдрома LQTS после симпатэктомии.

[10, 25], что делает ее особенно подходящей пациентам с формой заболевания LQTS3, у которых увеличение $Q-T$ -интервала наблюдается при низкой частоте сердечных сокращений [19], и которым проведение медикаментозной терапии β -блокаторами нецелесообразно [6, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продолжительная эффективность левосторонней симпатической денервации сердца имеет большое значение при лечении детей и подростков, рефрактерных к проводимой максимальной медикаментозной терапии β -блокаторами. Выполнение левосторонней симпатической денервации сердца пациентам с LQTS и ИКД существенно улучшает качество жизни больных, снижая частоту срабатывания ИКД. В связи с этим у детей при лечении LQTS до имплантации им ИКД должна быть проведена левосторонняя симпатическая денервация сердца.

Результаты проведенных исследований имеют большое значение для пациентов с LQTS, страдающих от клинических проявлений болезни и имеющих высокий риск возникновения внезапной сердечной смерти, несмотря на проводимую максимальную медикаментозную терапию β -блокаторами. Левосторонняя симпатическая денервация сердца даже в отсутствие 100% защиты от внезапной сердечной смерти существенно снижает частоту возникновения полиморфной ЖТ.

В заключение необходимо отметить, что перед выбором очередного этапа лечения LQTS пациенты, а также их родители должны быть в полной мере проинформированы о преимуществах и недостатках не только ИКД, но и левосторонней симпатической денервации сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л. А., Махалдиани З. Б., Биниашвили М. Б., Санакоев М. К. Торакоскопическая билатеральная шейно-грудная симпатэктомия (экспериментальное исследование) // *Анналы аритмол.* — 2006. — № 4. — С. 68–80.
2. Bhandari A. K., Scheinman M. M., Morady F. et al. Efficacy of left cardiac sympathectomy in the treatment of patients with the long QT syndrome // *Circulation.* — 1984. — Vol. 70. — P. 1018–1023.
3. Cao J. M., Chen L. S., KenKnight B. H. et al. Nerve sprouting and sudden cardiac death // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 86. — P. 816–821.
4. Khan I. A. Long QT syndrome: Diagnosis and management // *Amer. Heart J.* — 2002. — Vol. 143. — P. 7–14.
5. Moss A. J., McDonald J. Unilateral cervicothoracic sympathetic ganglionectomy for the treatment of long QT interval syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 1971. — Vol. 285. — P. 903–904.
6. Moss A. J., Zareba W., Hall W. J. et al. Effectiveness and limitations of β -blocker therapy in congenital long QT syndrome // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101. — P. 616–623.
7. Ouriel K., Moss A. J. Long QT syndrome: an indication for cervicothoracic sympathectomy // *Cardiovasc. Surg.* — 1995. — Vol. 3. — P. 475–478.
8. Priori S. G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* — 2001. — Vol. 22. — P. 1374–1450.
9. Priori S. G., Schwartz P. J., Napolitano C. et al. Risk stratification in the long-QT syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1866–1874.
10. Schwartz P. J. The rationale and the role of left stellectomy for the prevention of malignant arrhythmias // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1984. — Vol. 427. — P. 199–221.
11. Schwartz P. J. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions // *Amer. Heart J.* — 1985. — Vol. 109. — P. 399–411.
12. Schwartz P. J. Another role for the sympathetic nervous system in the long QT syndrome? // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 500–502.
13. Schwartz P. J. QT prolongation, sudden death, and sympathetic imbalance: the pendulum swings // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 1074–1077.
14. Schwartz P. J., Locati E. H., Moss A. J. et al. Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome: a worldwide report // *Circulation.* — 1991. — Vol. 84. — P. 503–511.
15. Schwartz P. J., Moss A. J., Vincent G. M. et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: an update // *Ibid.* — 1993. — Vol. 88. — P. 782–784.
16. Schwartz P. J., Motolese M., Pollavini G. et al. Prevention of sudden cardiac death after a first myocardial infarction by pharmacologic or surgical antiadrenergic interventions // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 1992. — Vol. 3. — P. 2–16.
17. Schwartz P. J., Periti M., Malliani A. The long QT syndrome // *Amer. Heart J.* — 1975. — Vol. 89. — P. 378–390.
18. Schwartz P. J., Priori S. G., Cerrone M. et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — P. 1826–1833.
19. Schwartz P. J., Priori S. G., Locati E. H. et al. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na-channel blockade and to increases in heart rate: implications for gene-specific therapy // *Ibid.* — 1995. — Vol. 92. — P. 3381–3386.
20. Schwartz P. J., Priori S. G., Napolitano C. How really rare are rare diseases? The intriguing case of independent compound mutations in the long QT syndrome // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 1120–1121.
21. Schwartz P. J., Priori S. G., Napolitano C. The long QT syndrome // *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside* / Eds D. P. Zipes, J. Jalife. 3rd ed. — Philadelphia: WB Saunders Co, 2000. — P. 597–615.
22. Schwartz P. J., Priori S. G., Spazzolini C. et al. Genotype-phenotype correlation in the long QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — P. 89–95.
23. Schwartz P. J., Priori S. G. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias // *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside* / Eds D. P. Zipes, J. Jalife. — Philadelphia: WB Saunders Co, 1990. — P. 330–343.
24. Schwartz P. J., Snebold N. G., Brown A. M. Effects of unilateral cardiac sympathetic denervation on the ventricular fibrillation threshold // *Amer. J. Cardiol.* — 1976. — Vol. 37. — P. 1034–1040.
25. Schwartz P. J., Stone H. L. Effects of unilateral stellectomy upon cardiac performance during exercise in dogs // *Circ. Res.* — 1979. — Vol. 44. — P. 637–645.
26. Yanowitz F., Preston J. B., Abildskov J. A. Functional distribution of right and left stellate innervation to the ventricles: production of neurogenic electrocardiographic changes by unilateral alteration of sympathetic tone // *Ibid.* — 1966. — Vol. 18. — P. 416–428.
27. Zareba W., Moss A. J., Daubert J. P. et al. Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 337–341.