

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ ИМЕНИ А. Н. БАКУЛЕВА»
МИНЗДРАВА РОССИИ

На правах рукописи

Двали Михаил Леонидович

Результаты интервенционного лечения фибрилляции предсердий
методом изоляции легочных вен,
дополненным аблацией ганглионарных сплетений

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук
Сергуладзе Сергей Юрьевич

Москва - 2025

Оглавление

Список условных сокращений.....	4
Введение.....	5
ГЛАВА 1	
Вегетативная нервная система и регуляция работы сердца (обзор литературы).....	15
1.1 Схематическое описание анатомии ВНС сердца.....	15
1.2 Интракардиальная парасимпатическая система.....	17
1.3 Физиология внутрисердечной системы.....	26
1.4 Ремоделирование ВНС.....	31
1.5 Холтеровское мониторирование.....	34
ГЛАВА 2	
Материал и методы исследования.....	48
2.1. Дизайн исследования.....	48
2.1.1 Дизайн доклинического этапа.....	49
2.1.2 Дизайн клинического этапа.....	50
2.2 Общая характеристика клинического материала.....	54
2.3 Технология катетерной аблации.....	59
2.4 Методики статистического анализа.....	59
ГЛАВА 3	
Доклинический этап.....	61
3.1 Результаты гистологического исследования.....	61

ГЛАВА 4

Клинический этап.....	69
4.1 Интраоперационный этап.....	69
4.2 Эффекты КНА на электрофизиологические параметры.....	77
4.3 Периоперационная медикаментозная поддержка.....	81
4.4 Частота рецидивов ФП после оперативного вмешательства.....	88

ГЛАВА 5

Обсуждение полученных результатов.....	93
Ограничения исследования.....	97
Заключение.....	99
Выводы.....	100
Практические рекомендации.....	102
Список литературы.....	103

Список условных сокращений

ААТ	- антиаритмическая терапия
ВНС	- вегетативная нервная система
ВПВ	- верхняя полая вена
ВСЭФИ	- внутрисердечное электрофизиологическое исследование
ГС	- ганглионарные сплетения
ИЛВ	- изоляция легочных вен
ИМ	- инфаркт миокарда
КС	- коронарный синус
ЛВ	- легочные вен
ЛЖ	- левый желудочек
ЛВЛВ	- левая верхняя легочная вена
ЛНЛВ	- левая нижняя легочная вена
ЛП	- левое предсердие
НРС	- нарушение ритма сердца
ПТ	- предсердная тахикардия
ПВПВ	- правая верхняя легочная вена
ПНПВ	- правая нижняя легочная вена
ПЭ	- предсердная экстрасистолия
РЧА	- радиочастотная абляция
ТП	- трепетание предсердий
УЛВ	- устья легочных вен
ФВ ЛЖ	- фракция выброса левого желудочка
ФП	- фибрилляция предсердий
ХМ	- холтеровское мониторирование
ЭКГ	- электрокардиограмма
ЭФИ	- электрофизиологическое исследование
ЭХОКГ	- эхокардиография

Введение

В 1628 году Уильям Харви (William Harvey) обозначил корреляцию между центральной нервной системой и сердечно-сосудистой, оформив её следующим образом: «Каждая коллизия сознания, будь то боль или удовольствие, надежда или страх, является причиной влияния, которое отразится на сердце» [1]. Совершенные открытия и многочисленные исследования с тех пор лишь доказывают комплексность влияний вегетативной нервной системы (ВНС) на ритм сердца. Упрощённый тезис о том, что «тонус ВНС влияет на гемодинамику посредством регуляции частоты сердечных сокращений и изменения внутрисердечной проводимости», не отражает полной картины [2]. ВНС воздействует на электрофизиологические характеристики каждого отдельного кардиомиоцита, модулируя потенциал действия (ПД) [3]. Более того, регуляция осуществляется через комплексное взаимодействие внутрисердечных и внесердечных частей единой системы ВНС, включая многочисленные прямые синаптические контакты и рефлекторные дуги, образованные между хемо-, механо- и барорецепторами афферентных путей и эфферентными нейронами в различных отделах ЦНС, что создаёт сложную нейрональную иерархию [4].

В свете трудностей лечения фибрилляции предсердий (ФП) с помощью традиционных фармакологических и хирургических методов внимание мирового сообщества обращается к поиску методов модуляции «кардиальной нервной оси» или нейроаксиса [5]. Кардиальная нервная ось \ нейроаксис — термин, обозначающий все функциональные элементы иерархической системы «ЦНС – сердце». Накопленные доказательства, основанные на моделях животных и клинических данных, не оставляют сомнений о том, что вклад парасимпатической и симпатической активности в нарушениях ритма, в частности ФП, чрезвычайно важен. Доказано, что вегетативный гипертонус может как индуцировать атриальное ремоделирование, так и быть симптомом ремоделирования при различных патологических состояниях, служа

катализатором для развития аритмий [6-9]. Тщательное изучение кардиального нейроксиса позволило выявить множество точек приложения, ставших терапевтическими мишенями. В контексте хирургического лечения ФП разработаны следующие методы: абляция ганглионарных сплетений (ГС) [10-13], эпикардальное введение ботулинического токсина [14], стимуляция блуждающего нерва, денервация почечных ганглиев [15], блокада или резекция звездчатых ганглиев, терапия барорецепторной активации и стимуляция спинного мозга [16]. Предклинические и клинические исследования этих подходов продемонстрировали обнадеживающие результаты, однако данные всё ещё ограничены. В частности, РЧА ЛВ дополненной деструкцией ГС не хватает проспективных рандомизированных клинических исследований, позволяющих оценить их долгосрочную эффективность, безопасность, а также чётко определить группы пациентов, которым они принесут наибольшую пользу.

Одним из наиболее активно изучаемых методов интервенционного воздействия при ФП является изоляция лёгочных вен (ИЛВ). Рандомизированные исследования демонстрируют, что всего у 50–70% пациентов с пароксизмальной ФП, не поддающейся медикаментозной терапии, ИЛВ эффективно предотвращает эпизоды аритмии продолжительностью более 30 секунд [17, 18]. На фоне этого, у пациентов, перенесших первичную ИЛВ, зарегистрированная акселерация синусового ритма и снижение вариабельности ритма являются предикторами эффективности процедуры [19]. Данный факт стимулирует дальнейшее укрепление доказательной базы, в особенности в вопросах повышения эффективности изоляции лёгочных вен (ИЛВ) при сочетанном применении с различными подходами модуляции кардиальной нервной оси. В частности, необходимо более детально проанализировать механизмы вегетативного влияния этого вмешательства на электрофизиологию сердца, определить оптимальные протоколы процедур и тщательно изучить долгосрочные клинические исходы. Дополнительные исследования в данной области позволят сформировать стандартизированные рекомендации и обеспечить устойчивые результаты лечения.

Стремление интегрировать методы депарасимпатизации в клиническую практику осложняется отсутствием единого протокола депарасимпатизации сердца и недостаточностью физиологической теоретической базы, необходимой для персонализированного применения данной методики. В условиях столь высокой индивидуальной вариабельности вегетативной регуляции сердечной деятельности требуется дальнейшее углублённое изучение фундаментальных механизмов депарасимпатизации, её анатомических и электрофизиологических мишеней, а также оценка влияния на различные клинические фенотипы пациентов. Без чёткого понимания этих механизмов трудно разработать стандартизированный протокол, обеспечивающий оптимальный баланс между эффективностью и безопасностью, и, как следствие, добиться предсказуемых результатов в долгосрочной перспективе.

Необходимые дополнительные данные:

Для подтверждения представленной гипотезы и выработки оптимальных стратегий нейромодуляции при фибрилляции предсердий (ФП) требуется проведение дополнительных исследований, в том числе:

1. **Гистологические исследования:** Подробный анализ анатомического расположения ГС и связанных с ними волокон ВНС позволит уточнить мишени для депарасимпатизации, а также выявить потенциальные маркёры успешного вмешательства.
2. **Формирование протокола денервации:** Стандартизированный протокол, определяющий оптимальные точки приложения, параметры экспозиции и контроль эффективности процедуры необходим для сравнения результатов между различными методами
3. **Целенаправленное проведение депарасимпатизации:** Выработка персонализированных методов депарасимпатизации с учётом индивидуальных анатомо-физиологических особенностей пациентов и профиля их вегетативной регуляции сердца.

Дополнение:

Перспективным направлением является углублённое изучение механизмов действия ганглионарных сплетений в патогенезе ФП. Такой подход может способствовать разработке более сфокусированных терапевтических стратегий, направленных на определённые звенья вегетативной регуляции. Важным аспектом представляется применение новых технологий визуализации (трёхмерной высокоплотной навигации) способствующих точечной деструкции нейрональных структур. Это, в свою очередь, позволит повысить эффективность аблации за счёт более прицельного воздействия на очаги вегетативной активности.

Таким образом, открытым остается вопрос о тактике применения кардионейроаблации у пациентов с пароксизмальными формами ФП. Решение перечисленных вопросов определяет актуальность настоящего исследования.

Гипотеза:

Предполагается, что добавление к стандартной антральной изоляции лёгочных вен (ИЛВ) целенаправленной аблации ганглионарных сплетений (ГС) при первичной процедуре у пациентов с пароксизмальной ФП, с приступами воздающие на фоне повывшегося тонуса парасимпатической нервной системы, увеличит долгосрочную эффективность лечения. Ганглионарные сплетения рассматриваются как функциональный субстрат, поддерживающий фибрилляцию предсердий; их одновременная аблация с ИЛВ должна улучшить контроль ритма и снизить частоту поздних рецидивов.

Цель исследования:

Повысить эффективность интервенционного лечения пароксизмальной ФП за счёт разработки и применения расширенного протокола (ИЛВ с одновременной кардионейроаблацией), оценив его отдалённую результативность и безопасность, а также определив показания для его применения.

Задачи исследования:

1. Разработать и внедрить протокол интраоперационной депарасимпатизации предсердий.
2. Провести морфологическое (гистологическое) исследование ганглионарных сплетений предсердий для уточнения их анатомического субстрата.
3. Оценить отдалённую эффективность расширенного протокола (ИЛВ + абляция ГС) через 12 месяцев наблюдения в сравнении со стандартной ИЛВ (показатель – отсутствие рецидивов ФП).
4. Оценить безопасность расширенного протокола (ИЛВ + ГС) по частоте и характеру осложнений в раннем послеоперационном периоде.
5. Определить критерии (клинико-электрофизиологические признаки) для отбора пациентов, которым показано выполнение расширенного протокола с аблацией ГС.
6. Выработать показатели для мониторинга эффективности депарасимпатизации (например, динамика показателей ВСП, атропиновый тест и др.) у пациентов после КНА.

Научная новизна:

Впервые в отечественной практике проведено детальное гистологическое исследование ганглионарных сплетений предсердий и выявлены их морфологические особенности, ассоциированные с успешной депарасимпатизацией. Апробирован расширенный протокол интервенционного лечения пароксизмальной ФП - изоляция лёгочных вен с одновременной аблацией ганглионарных сплетений. Впервые проведено сравнение эффективности стандартной ИЛВ и расширенного протокола у пациентов с парасимпатической формой фибрилляции предсердий, показавший преимущество расширенного протокола в сохранении синусового ритма. Особую новизну представляет объективная оценка эффективности депарасимпатизации: интраоперационная атропиновая проба, динамика показателей variability сердечного ритма, параметров АВ-проводимости и

функции синусового узла в ранние сроки и через 12 месяцев. Совмещённое использование этих метрик обеспечивает воспроизводимую верификацию полноты денервации и позволяет надёжно оценивать степень достигнутой депарасимпатизации. Проведен сравнительный анализ отдалённых результатов variability ритма расширенного протокола и стандартной ИЛВ. Также впервые сформулированы рекомендации по безопасности комбинированной процедуры. Впервые сформулированы показания к выполнению одновременной абляции ганглионарных сплетений при первичной ИЛВ, которые позволяют выделить целевые группы пациентов с максимально ожидаемой эффективностью.

В ходе исследования:

- Проведено гистологическое исследование
- Проведена оценка успешной депарасимпатизации путем лечения АВ блокад и СССУ, а также выявлены критерии оценки снижения тонуса парасимпатической системы – сниженная реакция на атропин, снижение тонуса парасимпатической активности при ХМ.
- Оценена эффективность расширенного протокола радиочастотной абляции фибрилляции предсердий.
- Оценена безопасность КНА
- Определены показания для расширения оперативного пособия путем абляции ганглионарных сплетений.

Отличие новых научных результатов от данных, полученных другими авторами:

В настоящее время в клинической практике существует укоренившееся мнение, что при выполнении РЧА по поводу фибрилляции предсердий (ФП) расширение протокола вмешательства за счёт воздействия в области ГС не является необходимым. Однако, до настоящего момента не было проведено достаточно обоснованных исследований, призванных оценить пользу целенаправленной абляции ГС в сочетании с первичной ИЛВ у пациентов с пароксизмальной ФП.

Настоящая работа представляет собой первое проспективное исследование, направленное на формирование тактики ведения пациентов с пароксизмальной ФП, у которых расширенный протокол вмешательства, включая прицельное воздействие на ГС, применялся при первичной процедуре ИЛВ. В результате данного исследования было установлено, что добавление аблации ганглионарных зон к стандартному протоколу изоляции лёгочных вен приводит к снижению риска рецидива ФП в отдалённом периоде наблюдения по сравнению с пациентами, которым процедура выполнялась по классическому протоколу без расширения зоны воздействия.

Практическая значимость полученных новых научных знаний

По итогам исследования разработан и клинически апробирован эффективный протокол депарасимпатизации предсердий, рекомендованный к применению у пациентов с парасимпатически обусловленной фибрилляцией предсердий. В качестве оригинального вклада представлена сформированная система предоперационной оценки ожидаемой эффективности нейромодуляции, включающая стандартизированный набор инструментальных и электрофизиологических критериев (показатели ВСП, атропиновый тест, параметры АВ-проводимости), предназначенная для обоснованного отбора больных на расширенный протокол. Разработан и рекомендован к применению интраоперационный алгоритм контроля полноты деструкции ганглионарных сплетений, предусматривающий поэтапную верификацию достигнутой депарасимпатизации и коррекцию объёма воздействий. Обоснована целесообразность выполнения адресной радиочастотной аблации ганглионарных сплетений в составе первичной изоляции лёгочных вен у больных с пароксизмальной ФП без выраженного структурного ремоделирования миокарда и с признаками повышенного парасимпатического тонуса, что обеспечивает повышение вероятности устойчивого ритм-контроля в отдалённом периоде.

Достоверность выводов и рекомендаций:

Достоверность полученных выводов и рекомендаций подтверждается достаточным объёмом клинических наблюдений (110 случаев), применением современных и высокоинформативных методов диагностики и лечения, а также комплексным научным анализом с использованием современных статистических подходов и специализированного компьютерного программного обеспечения. Эти факторы в совокупности обеспечивают надёжность сформулированных в диссертационной работе выводов и рекомендаций.

Краткая характеристика клинического материала (объекта исследования) и научных методов исследования:

В основу диссертационного исследования положены результаты гистологических изысканий, направленных на разработку протокола депарасимпатизации, а также данные обследования 110 пациентов с пароксизмальной формой ФП. У всех этих пациентов в период с 2021 по 2024 годы была выполнена первая процедура радиочастотной изоляции лёгочных вен (ЛВ) с дополнительными воздействиями в области ГС.

После включения в исследование все пациенты были разделены на две основные группы. Пациенты первой группы подвергались антральной изоляции лёгочных вен по стандартному протоколу. Во вторую группу вошли пациенты, которым одновременно с первичной изоляцией ЛВ выполнялась прицельная абляция ганглионарных сплетений. Такой подход позволил сопоставить результаты стандартной процедуры и расширенного протокола вмешательства, включающего депарасимпатизацию.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программного пакета Statistica версии 12.06. Все результаты представлены в виде среднего арифметического $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). В процессе анализа применялись различные методы математической статистики, включая предварительную обработку данных, описательную статистику (графический анализ, изучение законов распределения, расчёт

основных статистических характеристик), а также статистическую проверку гипотез.

Для проверки равенства числовых характеристик использовались t-критерий Стьюдента и F-критерий Фишера. Анализ таблиц сопряжённости проводился с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат). Для оценки различий между группами применялась многопараметрическая методика дисперсионного анализа (ANOVA). Выявление независимых предикторов рецидивов ФП осуществлялось с помощью регрессионного анализа Кокса. Сравнительный анализ кривых свободы от ФП выполнялся при помощи лог-рангового критерия (log-rank test) с графическим представлением результатов по методу Каплана–Майера. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Используемое оборудование и аппаратура

При обследовании пациентов применялась следующая аппаратура:

- Электрокардиограф «Кардиовит» АТ-10 (Швейцария, № гос. регистрации 96/924)
- Ангиограф Toshiba Infinix (Япония, № гос. регистрации 1824)
- Ангиограф GE Medical Systems S.A. Innova 2000 (Франция, № гос. регистрации 48861)
- Навигационные системы Carto 3 (Biosense-Webster, Израиль, № гос. регистрации 540400)
- Радиочастотные генераторы Stockert (Германия, № гос. регистрации 2458 и 1272)
- Электрофизиологический комплекс CardioLab Version 6.0 (Pruka Engineering, Inc., США, № гос. регистрации 1005)
- Стимулятор MicroPace (США, № гос. регистрации 2959 и 0713)
- Ультразвуковой аппарат Vivid 7 (США, № гос. регистрации 00001469)

Личный вклад автора в получении новых научных результатов

Автором выполнялись работы на всех этапах исследования, включая анализ литературных источников, отбор и обследование пациентов, забор гистологического материала, создание протоколов депарасимпатизации сердца, проведение атропиновых проб, интраоперационное создание трехмерных моделей сердца с определением и верификацией ГС. Автор осуществлял также анализ холтеровского мониторирования, клинических, лабораторных, инструментальных данных, а также проводил статистическую обработку полученного материала. Личный вклад подтверждается соавторством в публикациях по теме диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием клинического материала и методов исследования, главы собственных результатов гистологического исследования, главы собственных результатов клинического исследования и главы обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста. Указатель литературы содержит 27 отечественных и 80 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 14 таблицами и 30 рисунками.

ГЛАВА 1

Вегетативная нервная система и регуляция работы сердца (обзор литературы)

1.1 Схематическое описание анатомии ВНС сердца

Иерархическая система регуляции сердечного ритма (кардиальный нейроаксис) у млекопитающих, включая человека, а также у большинства других позвоночных животных, подчиняется общей концепции строения и функционирования [20]. Кардиальный нейроаксис состоит из центральной нервной системы (корковые, гипоталамические, булбоспинальные центры), экстракардиальных интраторакальных ганглиев (прежде всего правый и левый звёздчатые ганглии — Th1 – Th4, пари- и препозвоночные шейные ганглии), а также интракардиальной нервной системы (автономные ганглионарные кластеры, интернейроны и субэндокардиальные рецепторные сети) (рисунок 1) [21].

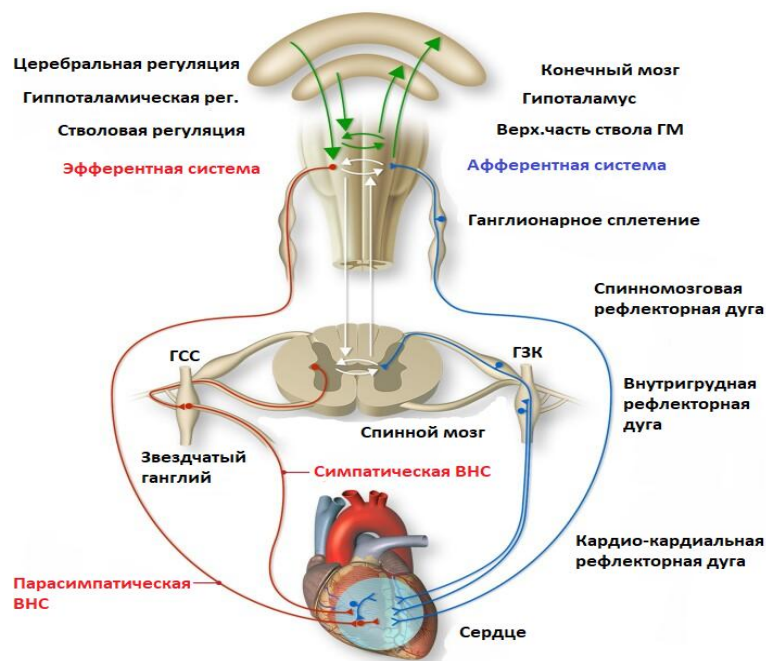


Рисунок 1 — Кардиальная ВНС. ВНС сердца состоит из афферентных и эфферентных путей, а также из симпатической и парасимпатической систем. Компоненты этой системы взаимодействуют на сердечном, внутригрудном и спинномозговом уровнях. ГСС — ганглии симпатического ствола, ГЗК — ганглии задних корешков. *Источник: Адаптировано из «Shivkumar et al., 2016» [22].*

Внесердечное звено вегетативной нервной системы сердца формируют центральные (бульбарные ядра, гипоталамус, спинномозговые симпатические центры) и периферические отделы — кардиопульмональные, шейные и грудные симпатические ганглии, а также блуждающий нерв с его дорсальным ядром. В этих структурах представлены как эфферентные (двигательные), так и афферентные (сенсорные) волокна. *Эфферентный импульс* проходит по двухнейронной дуге:

Преганглионарный нейрон (ацетилхолиновый) локализуется в стволе головного мозга или латеральном роге спинного мозга.

Его аксон синапсирует на постганглионарном нейроне периферического ганглия, откуда норадренергическое (симпатическое) либо холинергическое (парасимпатическое) волокно направляется к органу мишени (миокарду, проводящей системе или коронарным сосудам) [22].

Интракардиальная нервная система включает постганглионарные парасимпатические нейроны (постсинаптические нейроны, формирующие ганглионарные кластеры), сеть симпатических синаптических окончаний, а также множество рецепторных структур (хемо- и механорецепторов), образующих густое субэндокардиальное сплетение [23]. Колебания рН крови, напряжение стенки предсердий или давление в полостях сердца приводят к деполяризации кардиальных рецепторов. Возникающие афферентные сигналы, в зависимости от их типа и интенсивности, могут интегрироваться на различных уровнях нейроаксиса и замыкаться на эфферентных звеньях рефлекторной дуги, тем самым обеспечивая адаптивное модулирование сердечной деятельности с целью сохранения гомеостаза, что обеспечивает динамическое поддержание гомеостаза.

Несмотря на полуторавековую историю исследований баро- и хеморецепторного контроля сердца, в литературе по-прежнему отсутствуют точные данные о плотности кардиальных хеморецепторов. Большинство сведений экстраполируются из животных моделей или получены косвенно

(-pH-зависимые изменения потенциала действия, вагус-опосредованные рефлексы) [24]. Лишь в последние два-три года появились работы, которые пытаются ликвидировать этот пробел с помощью оптической и многомодальной морфометрии.

К примеру, авторы Olivia Baines et al. впервые применили двух-фотонную pH-чувствительную визуализацию на эксплантированных человеческих предсердиях и показали, что наибольшая плотность TRPA1⁺/ASIC3⁺ хемочувствительных окончаний сосредоточена в зоне устьев левых лёгочных вен и по линии крыши ЛП; медиана расстояния между рецепторами — 280 ± 40 мкм, а полу-насыщающая концентрация H⁺ (pH₅₀) составляла $7,05 \pm 0,03$. Доля рецепторов со смешанной механо-хемочувствительностью в задне-базальном сегменте ЛП достигала 38% [25].

Таким образом, кардиальный нейроаксис представляет собой единую регуляторную систему, поддерживающую стабильность внутренней среды организма посредством обратной связи. В ней задействованы не только внутрисердечные механизмы, но и баро- и хеморецепторы, расположенные в крупных сосудах (например, в каротидной зоне и дуге аорты), а также структуры центральной нервной системы. Совместная работа этих уровней позволяет тонко настраивать сердечно-сосудистую деятельность даже при быстро меняющихся потребностях организма.

1.2 Интромакардиальная парасимпатическая система

Ганглионарные сплетения — это компактные кластеры постганглионарных парасимпатических нейронов, в которых также встречаются афферентные и эфферентные симпатические волокна. Их морфометрические характеристики крайне переменчивы: площадь одного ганглия у взрослого человека колеблется от единичных сотен микрометров до среднего $0,07 \text{ мм}^2$ и более, а число сомат в крупных скоплениях нередко превышает 200 клеток.

Анатомия ГС

Внутрисердечные ганглии человека связаны с более краниально расположенными внутригрудными экстракардиальными ганглиями посредством кардиопульмональных нервов [26], которые берут начало у устья верхней поллой вены, корня аорты и ствола легочной артерии (рисунок 1). Их ветви - средостенные нервы проходят латерально, анастомозируют с соседними грудными вагосимпатическими стволами, формируя тем самым единую трёхуровневую сеть автономной регуляции сердца.

В работе Zipes D.P. «Эфферентная блуждающая иннервация предсердий собак, синусовых и атриовентрикулярных узлов. Третья жировая подушка» [27], исследователи определяли наиболее функционально активные зоны кардиальной иннервации, ориентируясь на подавление функций блуждающего нерва. Длительная фенольная или радиочастотная обработка эпикардиальных жировых подушечек («fat-pads») устраняла брадикардию и AV-замедление, индуцированные блуждающим нервом, что позволило картировать функционально критичные зоны:

Таблица 1 — Зоны наиболее выраженного и острого эффекта

Группа ГС	Топография	Функция
SVC-Ao	Между медиальной стенкой верхней поллой вены и корнем аорты	Основной конвергенционный центр волокон к синусовому и AV-узлам
RPV	Перекрест правой верхней лёгочной вены и правого предсердия	Дополнительный вход к синусовому узлу; часть волокон минует SVC-Ao
IVC-LA	Область соединения нижней поллой вены и задней стенки левого предсердия	Распределение вагусных волокон по обоим предсердиям

Интересно, что определённый эффект устранения вагус-индуцированных брадикардии, AV-задержки и укорочения предсердного ERP наблюдался и при воздействии на участки эпимиокарда, где не было явной жировой ткани, хотя по своей выраженности он уступал эффекту от воздействия именно на

эпикардиальные жировые подушечки, что указывает на частичное прохождение вагальных аксонов внутри стенки и даже субэндокардиально.

Среди всех участков, наибольшей активностью обладали зоны расположенные: между медиальной частью верхней полой вены и корнем аорты (SVC-Ао жировая подушка), выше правой лёгочной артерии, а затем проецируются на две ранее отмеченные жировые подушки в области соединения нижней полой вены и левого предсердия (IVC-LA жировая подушка), а также в месте соединения правой верхней лёгочной вены и предсердия (RPV жировая подушка), а затем на оба предсердия. Некоторая часть вагальных волокон может миновать SVC-Ао жировую подушку и идти непосредственно к IVC-LA или RPV жировой подушке, а затем иннервировать миокард предсердий. Вагальные волокна к синусовому и AV-узлам также сходятся в области SVC-Ао жировой подушки (некоторые волокна к синусовому узлу идут прямо к RPV жировой подушке) до того, как будут проецироваться на RPV и IVC-LA жировые подушки (рисунок 2).

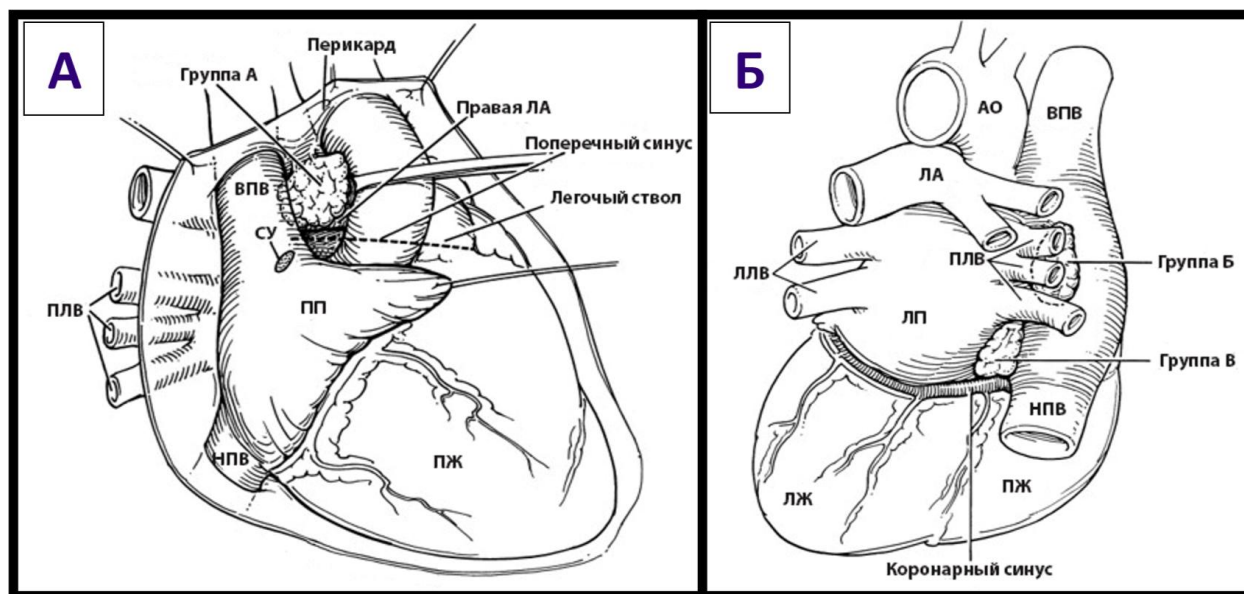


Рисунок 2 — Схема расположения плексусов по J. Rachon. (А) Передне-задняя проекция сердца. (Б) Задне-передняя проекция сердца. Группы ганглиев А, Б, В. СУ – синусовый узел, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, АО – аорта, ЛА – легочная артерия, ПЛВ – правые легочные вены, ЛЛВ – левые легочные вена, ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, НПВ – нижняя полая вена, ВПВ – верхняя полая вена. *Источник: адаптировано из D P Zipes et al. [27].*

Важно подчеркнуть, что выраженный острый эффект денервации по данной методике не сохраняется длительно. Экспериментальное наблюдение на собачьей модели показало: спустя четыре недели после изолированного разрушения жировых подушечек вагус-опосредованные изменения ЧСС, AV-проводимости и предсердного ERP практически восстанавливаются, свидетельствуя о ранней частичной реиннервации [28].

Существенный вклад в понимание архитектуры внутрисердечной нервной системы внесла работа Armour J.A. и соавт [29], в котором был проведён подробный гистологический анализ ганглионарного субстрата сердца человека. Для уточнения внутрисердечной ганглионарной архитектуры в исследовании использовались образцы ткани 18 сердец взрослых людей обоего пола в возрасте от 28 до 69 лет. Шесть из этих сердец подверглись наиболее детальному анализу миокарда, направленному на определение распределения, размеров и анатомической организации внутрисердечных ганглиев, а также их связей с соединительными нервами. В дополнение к этому, у 10 сердец, подвергавшихся вскрытию, изымались правые и левые предсердные ткани дополнительно с прилегающей жировой клетчаткой, что обеспечивало возможность изучения ганглиев в условиях, максимально приближенных к их естественному анатомическому окружению.

Все полученные образцы сразу после изъятия помещали в физиологический раствор и хранили при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ в течение 1–2 часов перед дальнейшей обработкой. Подготовка материала включала макро- и микроскопический анализ, а также электронно-микроскопическое исследование, проведённое на двух из 18 сердец. Применение электронно-микроскопической техники позволило визуализировать ультраструктуру нейронов и синаптических соединений с высокой степенью детализации.

В ходе анализа подсчитывалось количество ганглиев в каждом предсердном и желудочковом ганглионарном сплетении. В малых ганглиях фиксировали точное количество нейронов; в крупных, где невозможно было различить все клетки, их число оценивали приблизительно, исходя из

минимального порога ≈ 200 сомат—максимума, надёжно подсчитанного в небольших ганглиях. Следовательно, суммарное количество нейронов, полученное при обследовании сердец, следует рассматривать как минимальную оценку.

Топографическая идентификация выявила крупные кластеры ганглиев в пяти зонах предсердий и пяти зонах желудочков (рисунок 3).

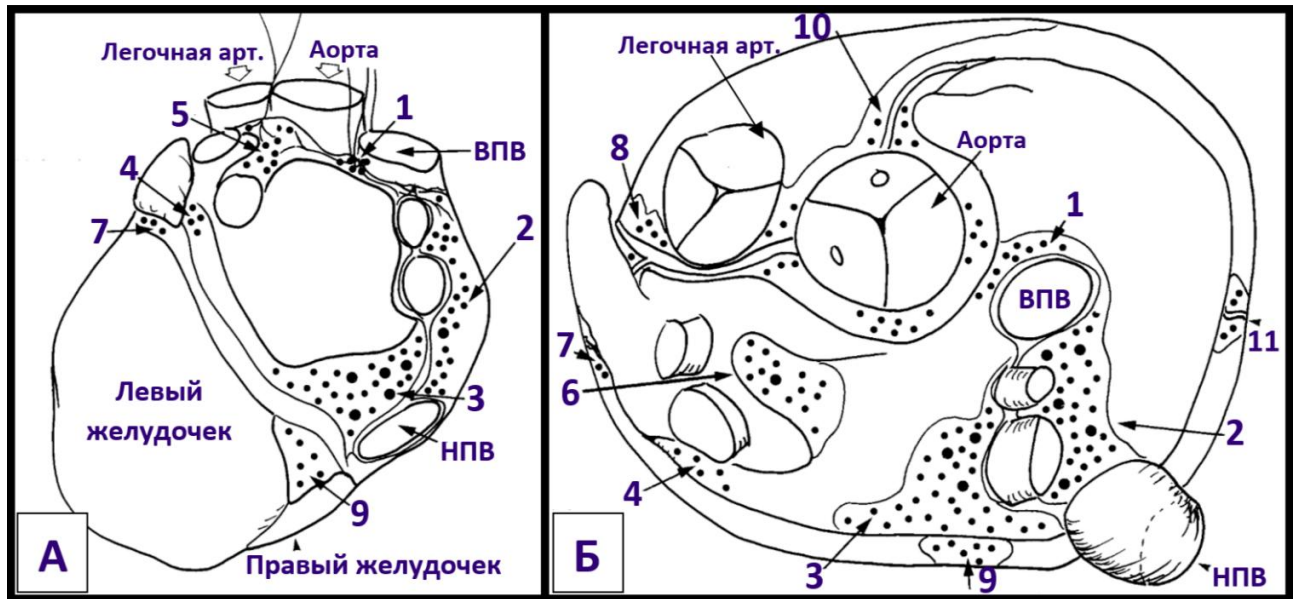


Рисунок 3 — Схема гистологического расположения ганглионарных сплетений. (А) Проекция Слева-направо. (Б) Проекция сверху. Группа ганглиев предсердий: 1 - Верхняя группа правого предсердия, 2 – Задняя группа правого предсердия, 3 – Заднемедиальная группа левого предсердия, 4 – Заднелатеральная группа левого предсердия, 5 – Верхняя группа левого предсердия, 6 – Верхняя группа левого предсердия. Группа ганглиев желудочков: 7 – Группа тупого края 8 – Передняя нисходящая группа 9 – Задняя нисходящая группа 10 – Группа корня аорты 11 – Группа острого края, ВПВ – Верхняя полая вена, НПВ – Нижняя полая вена. *Источник: Адаптировано из Armour J.A et Al [29].*

Размеры ганглиев существенно варьировали: от одиночных нейронов до более чем 200 сомат. Количество ганглиев в предсердной ткани составляло в среднем 458 ± 43 , тогда как в желудочковой — 88 ± 7 . С учётом предполагаемого клеточного состава крупных ганглиев суммарное число нейронов, формирующих интракардальную сеть, превышает 14 000. Эта оценка подчёркивает высокую степень сложности и развитости интракардиальной

нейрональной сети, обеспечивающей тонкую регуляцию сердечной деятельности.

Точная анатомическая конфигурация каждого ганглионарного сплетения существенно варьировала от одного образца сердца к другому, так же как и размеры ганглиев в пределах одной и той же области. Нервы, некоторые из которых достигали относительно большого диаметра (до 0,2 мм), связывали ганглии в каждом сплетении, формируя локальные нейронные сети, известные как внутренние кардиальные ганглионарные сплетения. Соединительные нервы нередко образовывали замкнутые петли диаметром от менее 2 мм до 1 см, особенно часто встречаясь в предсердных сплетениях. При этом наблюдались обширные участки жировой ткани предсердий и желудочков, лишённые ганглиев, например, в жировой клетчатке, окружающей крупные коронарные артерии в атриовентрикулярной борозде.

Согласно Armour, распределение ганглионарных сплетений имеет количественные особенности: около 40% располагается в перегородке и ещё 30% — вблизи устья коронарного синуса. Хотя абсолютные значения могут колебаться в зависимости от методики и индивидуальной морфологии, общая топография ганглионарных скоплений остается таковой.

Структура внутрисердечных ганглиев.

Ранняя литература рассматривала внутрисердечные ганглии как скопления исключительно постсинаптических парасимпатических нейронов. Однако работа Pauza D. H. et al. [30] убедительно показала, что в кардиальных сплетениях сосуществуют эфферентные парасимпатические и симпатические нейроны, а также интернейроны, формирующие локальные рефлекторные дуги. Эти структуры отличаются высокой плотностью, сложностью взаимоперекрывающихся сетей и разнообразием размеров (Рисунки 4А–4Д).

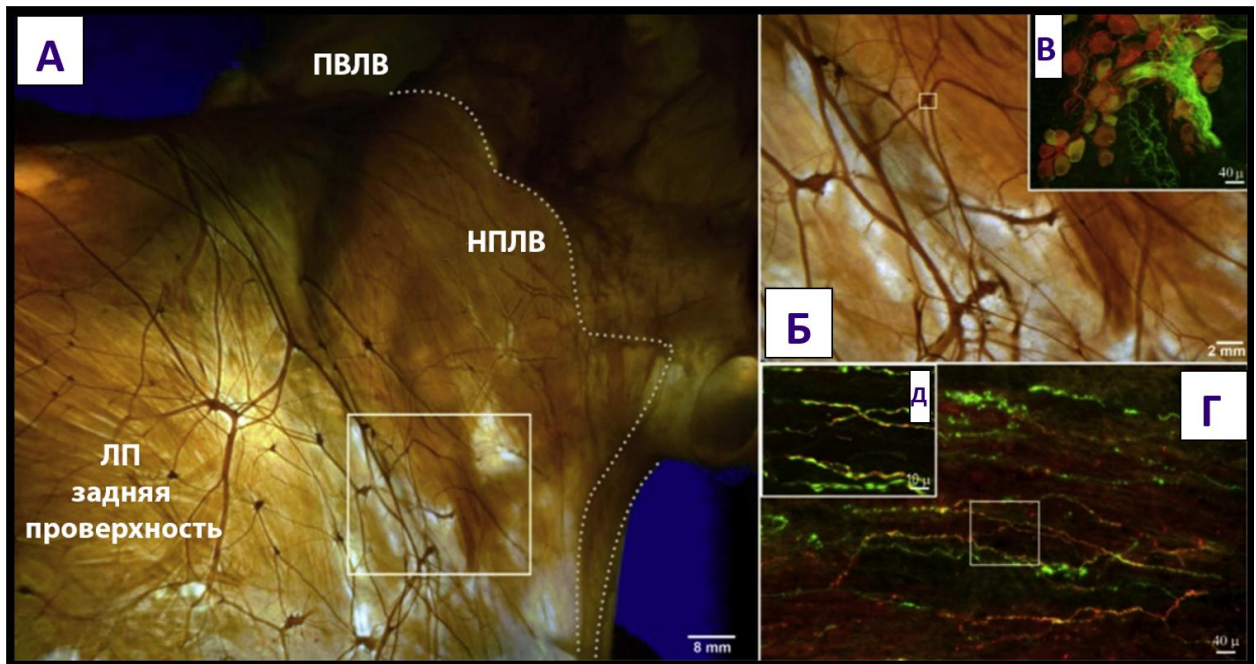


Рисунок 4 — (А) Макрофотография заднебоковой поверхности левого предсердия (ЛП), окраска гистохимическим методом ацетилхолинэстеразой. (Б) Микрофотография: увеличенное изображение распространения ганглионарных структур (белая рамка на рисунке А). (В) Микрофотография: увеличенное изображение ганглиозных клеток, окрашенных иммуногистохимически на тирозингидроксилазу (зеленый) и ацетилтрансферазу (красный) (белая рамка на рисунке Б). (Г) Микрофотография сетки нервных волокон между сердечными миоцитами правой нижней легочной вены. (Д) Иммуногистохимически окрашенные нервные волокна положительны как для адренергического (зеленый), так и для холинергического (красный) маркеров нейронов. *Источник: Адаптировано из Pauza D.H. et al [30].*

При световой микроскопии большинство ганглиев выглядели как утолщения вдоль внутренних сердечных нервных стволов, особенно в местах их разветвления (рис. 4А). Иногда встречались одиночные нейроны, расположенные вдоль нервов. Нередко обнаруживаются крупные ганглии, содержащие > 200 сомат (рис. 4Б). Размеры сом нейронов варьировали: средняя длина составляла примерно 39 ± 10 мкм, ширина — 34 ± 7 мкм. Чаще всего ядра располагались эксцентрично и содержали хорошо выраженное ядрышко.

Хотя большинство нейронов были мультиполярными (Рис. 4В), окраска дендритов метиленовым синим свидетельствовала о наличии также уни- и биполярных клеток. Таким образом, гистологическое исследование продемонстрировало морфологическое разнообразие нейронов

внутрисердечных ганглиев как по форме, так и по размеру, а также по количеству сом, формирующих отдельные ганглии.

При электронно-микроскопическом исследовании выявлено, что капсула внутрисердечных ганглиев имеет значительную толщину и состоит преимущественно из фибробластов и коллагеновых волокон. Нейроны обладают типичными для автономной нервной системы характеристиками: обильной цитоплазмой с хорошо развитыми органеллами, включая комплексы Гольджи, гладкий и шероховатый эндоплазматический ретикулум, свободные рибосомы, а также многочисленные митохондрии. В некоторых нейронах наблюдались липофусциновые гранулы, локализующиеся близко к периферии клетки.

Пери- и нейроплазма представляли собой сложную смесь аксонов, дендритов, глиальных клеток и опорной ткани, состоящей из коллагеновых волокон. Дендриты содержали микротрубочки, нейрофиламенты и небольшие сегменты гладкого эндоплазматического ретикулума с митохондриями. Аксоны подразделялись на немиелинизированные, с диаметром в среднем $1,5 \pm 0,4$ мкм, и миелинизированные — около $2,6 \pm 1,2$ мкм.

Синаптические контакты в ганглиях были преимущественно аксодендритными, с асимметричными синаптическими плотностями, содержащими мелкие круглые везикулы (35–50 нм). Встречались также аксоны с крупными плотными ядрами (85–135 нм), участвующие в аксодендритных контактах. Аксосоматические синапсы обнаруживались редко. Полученные данные демонстрируют, что значительно большее число внутрисердечных нейронов связано с ганглионарными сплетениями в тканях предсердий и желудочков человека, чем предполагалось ранее. При этом популяция нейронов, локализованных в желудочковых сплетениях, оказывается крупнее и шире распространена, чем ожидалось.

В ганглиях наблюдаются сложные мембранные специализации между дендритами (Рис. 4С). Подобная структурная организация свидетельствует о многообразной синаптологии и сложных межнейрональных взаимодействиях во внутрисердечной нервной системе человека. Итоговые результаты ряда

анатомических исследований подтверждают, что в предсердиях и желудочках содержится гораздо больше нейронов, чем предполагалось ранее. При этом большинство из них сосредоточено в области задних предсердий и краниальных (верхних) медиальных ганглионарных сплетений желудочков. Нервные стволы и их ветви соединяют между собой различные сплетения, что указывает на тесное взаимодействие нейрональных сетей из разных зон сердца. Основные средостенные нервы, расположенные в непосредственной близости от крупных сосудистых структур (аорта, верхняя полая вена, лёгочная артерия), объединяются с краниальными и дорсальными предсердными, а также с ганглионарными сплетениями у корня аорты.

Физиология реиннервации парасимпатических (вагусных) волокон после кардионейроабляции.

Повреждение периферических нервных волокон инициирует сложные процессы нейропластичности. Если при абляции затронуты только аксональные волокна (постганглионарные нервные волокна) вегетативных нейронов, но тела нейронов (сома) остаются интактными, система иннервации сохраняет способность к регенерации. После повреждения аксонов наблюдается валлеровская дегенерация дистальных отделов, однако сохраненные тела нейронов включаются в процесс пролиферации новых аксональных отростков и образование синаптических связей (sprouting) [31].

Соседние не поврежденные нейроны также могут образовывать коллатерали и реиннервировать участки, утратившие исходную иннервацию. Такой процесс приводит к частичной реиннервации ранее денервированной ткани, однако распределение новых волокон может носить мозаичным (“patchy”) характер.

Основываясь на вышеприведённых данных, можно сделать важный вывод: повреждение одних лишь аксональных волокон не обеспечивает устойчивой денервации, если не уничтожены тела нейронов. Для достижения максимально стойкого снижения парасимпатического тонуса мишенью воздействия должны стать непосредственно интракардиальные ганглии.

1.3. Физиология внутрисердечной системы

Автономность внутрисердечной нервной системы.

Внутрисердечная нервная система сохраняется в пересаженном сердце, что Внутрисердечная нервная система (ВСНС) частично сохраняется в пересаженном сердце, что подтверждается электрофизиологическими наблюдениями и морфологическими данными [26]. Даже в условиях тотальной преганглионарной денервации трансплантата остаточные ганглионарные сплетения способны модулировать насосную функцию: удаление части ВСНС снижает пикограмму давления, создаваемого левым желудочком [26]. Долговременные последствия такой денервации остаются невыясненными, однако очевидно, что интракардальные нейроны продолжают вносить вклад в регуляцию гемодинамики.

Парасимпатическая активация и фибрилляция предсердий.

Стимуляция блуждающего нерва вызывает высвобождение ацетилхолина и активацию ацетилхолин-зависимого калиевого тока в предсердных кардиомиоцитах, что резко укорачивает длительность потенциала действия и эффективный рефрактерный период (ERP) [32]. Эти изменения создают субстрат для возникновения и поддержания фибрилляции предсердий (ФП).

Более того, прямая стимуляция ГС сопровождается гиперактивностью и избыточным выбросом нейромедиаторов. В эксперименте на собаках инъекция ацетилхолина в область ГС индуцировала очаговую активность и устойчивую ФП [33], демонстрируя, что локальная активация ГС не только запускает аритмию, но и изменяет проводимость предсердий. Этот эффект обусловлен как симпатическими, так и парасимпатическими ветвями АНС, причём парасимпатическая ветвь играет ведущую роль, будучи ответственной за укорочение ERP, типичное для ФП [34].

Накопленные экспериментальные данные подтверждают тесную связь между тонусом АНС и индукцией ФП [21, 22]. Ещё в классических руководствах

по физиологии (1915 г.) отмечалось, что повышенная парасимпатическая активность может «сорвать» нормальный ритм [25]. Причинно-следственная связь доказана множеством моделей, хотя молекулярные механизмы до конца не расшифрованы.

Парасимпатическая система.

Влияние вагус-опосредованной активности на инициацию и поддержание ФП [30] привлекало внимание клиницистов с момента классического описания «ФП “вагусного происхождения” у пациентов со структурно здоровыми сердцами» под авторством Coumel P и соавт [36]. Клинические серии, основанные на анализе вариабельности сердечного ритма и инвазивных записей симпатико-парасимпатического баланса, многократно фиксировали рост высокочастотного (HF) компонента за 5-30 мин до пароксизма ФП, что указывает на предшествующее усиление парасимпатического тонуса [37,38]. Экспериментально показано, что супрамаксимальная стимуляция правого или левого вагосимпатического ствола (VST) резко снижает порог индукции ФП [39].

Механизмы укорочения ERP.

Стимуляция блуждающего нерва вызывает высвобождение ацетилхолина (ACh) и активацию ацетилхолин-зависимого калиевого тока в предсердных кардиомиоцитах. Это ведёт к значительному уменьшению длительности потенциала действия и эффективного рефрактерного периода (ERP) (рис.5)

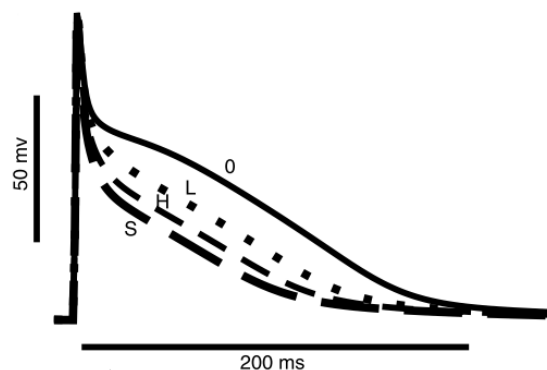


Рисунок 5 — Потенциал действия кардиомиоцитов предсердия. 0 – ПД без стимуляции, L – ПД при стимуляции парасимпатического нерва низкой интенсивности, H – ПД при стимуляции парасимпатического нерва средней интенсивности, S – ПД при стимуляции парасимпатического нерва высокой интенсивности. *Источник: Адаптировано из Patterson E, et al [40].*

Во время изучения причин относительного «упрощения» индукции ФП исследователи Alessi et al. (1958) [41] обратили внимание на неравномерное распределение холинэстеразы в предсердиях, на основании чего предположили, что эффекты парасимпатических влияний, то есть укорочение длительности эффективного периода рефрактерности, также распределяются асимметрично. «Гетерогенность рефрактерных характеристик» стала одним из первых обоснований в инициации и поддержании аритмии.

Изучая данную концепцию, исследовательская группа Zipes D.P. и коллеги [42] провели исследование по оценке равномерности в распределении эффектов парасимпатической системы на модели здорового сердца млекопитающих.

У семнадцати здоровых собак обоего пола проводили программируемую стимуляцию для выявления периода рефрактерности на фоне стимуляции блуждающего нерва и без стимуляции в различных зонах двух предсердий (рис. 6).

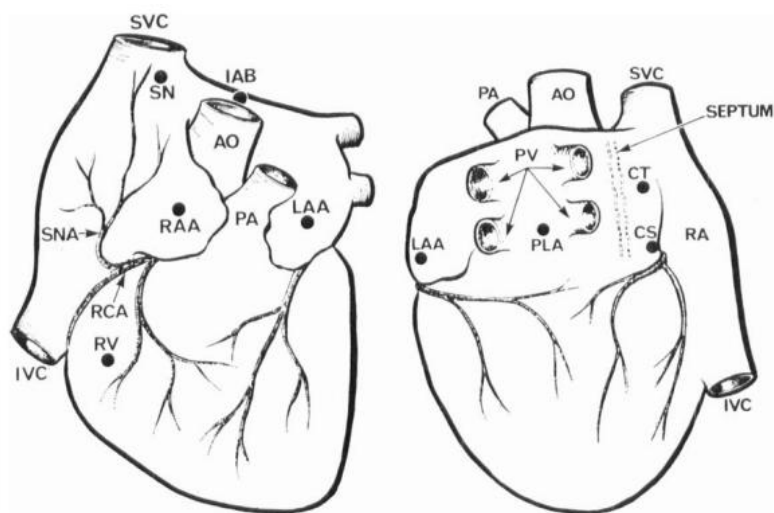


Рисунок 6 — Локализация мест регистрации ПД миокарда и стимуляции. Слева — передняя поверхность, справа — задняя поверхность. SN = синусный узел (RASN); CT = криста-терминалис (RACT); RAA = ушко правого предсердия (RAAP); CS = устье коронарного синуса (RACS); IAB = пучок Бахманна (LABB); PLA = задняя стенка левого предсердия (LALP); LAA = ушко левого предсердия (LAAP). RA = правое предсердие; SVC = верхняя полая вена; IVC = нижняя полая вена; SNA = артерия синусного узла; RV = правый желудочек; RCA = правая коронарная артерия; PA = легочная артерия; AO = аорта; PV = легочные вены. *Источник: Адаптировано из Zipes DP et al [42]*

Правый и левый стволы блуждающего нерва (VST) были выделены на уровне шеи и пересечены. Дистальный конец каждого нерва был зафиксирован на J-образном биполярном электроде, что позволяло контролировать тонус парасимпатической вегетативной нервной системы.

Эффективность стимуляции блуждающего нерва проводилась на основании частоты сердечных сокращений и/или ритма: супрамаксимальная активация VST (1 мА, 20 Гц, 2 мс) вызывала синус-арест или тяжёлую брадикардию (20–30 уд/мин) и супрагисовый А–V блок I–II ст. Контрольные измерения выполнялись на фоне атропиновой блокады.

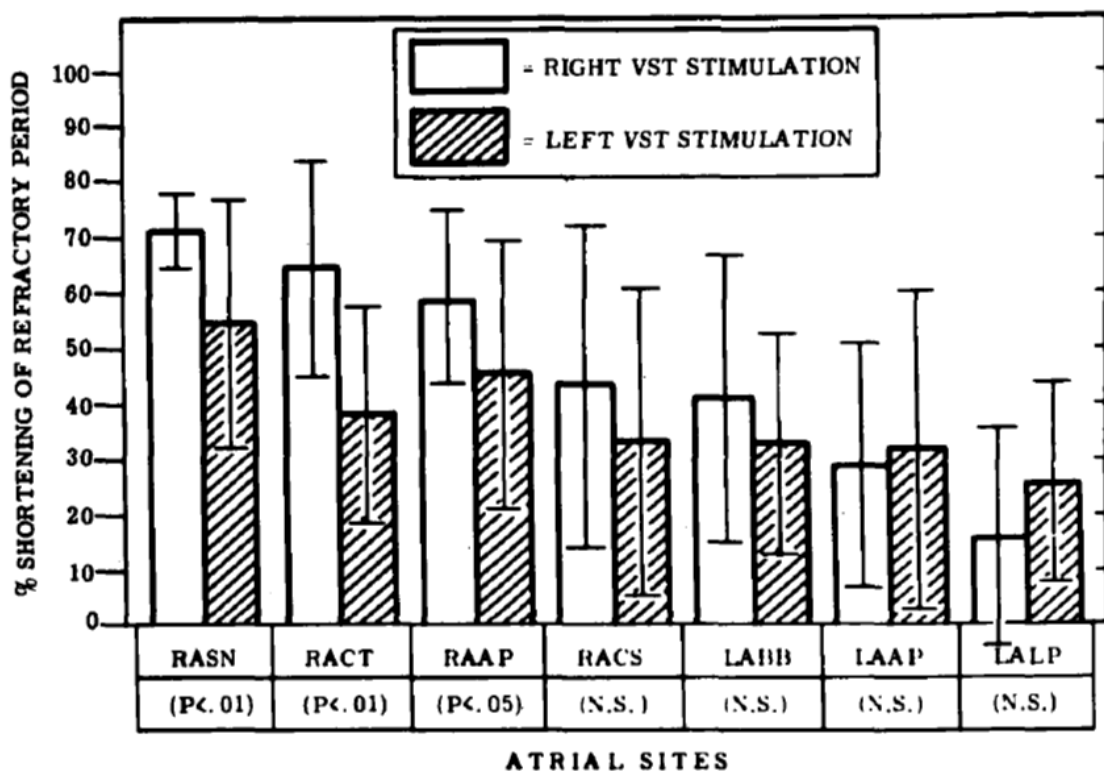


Рисунок — 7 Степень снижения периодов рефрактерности в зависимости от места стимуляции. Приведено сравнение эффектов стимуляции правого и левого вагусных стволов. Значения, отложенные по оси Y, представляют собой процент сокращения от первоначального значения длительности рефрактерного периода. По оси X — участки предсердий. RASN — область синусного узла; RACT = криста-терминалис; RAAP = ушко правого предсердия; RACS = устье коронарного синуса; LABB = пучок Бахманна; LALP = задняя стенка левого предсердия; LAAP = ушко левого предсердия. *Источник: Адаптировано из Zipes DP et al [42]*

Полученные результаты, визуализированные в таблице (табл. 1), свидетельствуют о том, что эффекты стимуляции VST на предсердный миокард не распределены случайным образом. Сравнивая степень сокращения рефрактерных периодов на различных участках предсердия, обнаружилась область с особенно превосходящей чувствительностью — область синусного узла. Примечательно и то, что для правого ствола блуждающего нерва это единственная область, статистически значимо отличающаяся от всех иных областей обоих предсердий. Тем временем, в контексте левого ствола блуждающего нерва, область выраженной чувствительности простирается до основания ушка ЛП, захватывая зону *crista terminalis*. Однако снижение рефрактерных характеристик на 20–71% доказывает значимость эффекта.

Симпатическая система.

После корректировки на возраст, пол и социально-экономический статус длительная рабочая неделя (> 55 ч) ассоциирована с 1,4-кратным повышением риска впервые выявленной ФП по сравнению со стандартной продолжительностью рабочего времени (коэффициент риска (HR [hazard ratio] = 1,42; 95% доверительный интервал [CI] = 1,13–1,80; $p = 0,003$) [43, 44]. Данный эпидемиологический сигнал интерпретируется как опосредованный повышением симпатического тонуса при хронических перегрузках

Экспериментально вклад симпатической иннервации оценён посредством супрамаксимальной стимуляции правого (RSG) и левого (LSG) звёздчатых ганглиев. Активация RSG увеличивала частоту синусового ритма в среднем на 30 %, тогда как стимуляция LSG вызывала менее выраженный хронотропный ответ, однако часто сопровождалась появлением эктопической предсердной тахикардии [45-47]. Примечательно и то, что стимуляции правого или левого звёздчатых ганглиев практически не влияли на изменение рефрактерного периода ранее отмеченных участков предсердия, но, с другой стороны, стимуляция значительно сокращала A-V (A-H) интервал, улучшая проводимость.

Таким образом, аритмогенный потенциал в предсердиях адренергической активации связан не с укорочением предсердного ERP (в отличие от миокарда желудочков) [48], а с повышением автоматизма и триггерной активности: норадреналин, усиливая трансмембранный ионный ток, приводя к развитию предсердных экстрасистол по типу ранней постдеполяризации [49]. Наблюдаемое нарастание симпатической активности непосредственно перед пароксизмами ФП рассматривается как пусковой механизм и возможный фактор ремоделирования предсердного субстрата.

1.4 Ремоделирование ВНС

Недавние экспериментальные и клинические исследования заметили корреляцию повышенного тонуса ВНС (на фоне активных воспалительных процессов и хронических заболеваний сердца) и нарушений ритма сердца [50,51]. Ремоделирование затрагивает не только внутрисердечные, но и экстракардиальные структуры; оно сопровождается морфологическими изменениями нервных окончаний, синаптических аппаратов и экспрессии нейротропных факторов. [26]

Как отмечено исследовательской группой Cao JM и соавторы [52], инфузия фактора роста нервов (NGF) в левый звездчатый ганглий млекопитающих — индуцирует пролиферацию нервной ткани, симпатический «спраутинг», в интактных областях предсердий и желудочков — феномен подтверждён тирозин-гидроксилаз- и GAP-43-иммуногистохимией. Похожий эффект достигается при хронической субпороговой электрической стимуляции LSG [53].

Данные результаты легли в основу работ группы Чжоу и соавт., [54] изучавших механизмы нейрогенеза после инфаркта миокарда. Исследователи отметили стабильное повышение уровня NGF в аорте и коронарном синусе в течение 1 месяца после инфаркта миокарда. Ассоциировано это с транспортом

NGF к левому звездчатому ганглию посредством ретроградного аксонального транспорта [55].

Усиленный симпатический тонус предсердий ассоциирован с большей частотой и продолжительностью пароксизмов фибрилляции предсердий, причём инфаркт-специфическое повреждение ограничивается желудочками, а вегетативное ремоделирование затрагивает оба предсердия. Радионуклидное сканирование ^{123}I -mIBG в опытах на собаках, перенесших инфаркт, подтвердило мозаичное усиление симпатической иннервации левого предсердия во время индуцированных приступов фибрилляции, а последующая иммуногистохимия показала увеличение плотности тирозин-гидроксилаз-позитивных окончаний [56, 57]. Подобная гипериннервация выявлена и у пациентов с персистирующими формами фибрилляции предсердий без инфаркта в анамнезе [58].

Кардиальная патология отражается и на внегрудных отделах симпатической цепочки: у животных с сердечной недостаточностью и после инфаркта описаны гипертрофия нейронов звёздчатых ганглиев, рост экспрессии GAP-43 и синаптофизина, а также усиление их спонтанной электрической активности [40, 59–60]. Всё это свидетельствует о многоуровневой перестройке симпатического звена, которая создаёт благоприятный электрофизиологический фон для возникновения и поддержания предсердных аритмий.

Отечественный опыт.

Российские клинические исследования роли ГС — интегральных агрегатов пара- и симпатических нейронов задней стенки предсердий — началось в Новосибирском НИИ патологии кровообращения под руководством А. А. Покушалова в конце 2000-х годов.

Первая работа коллектива продемонстрировала, что изолированная анатомическая РЧ-абляция зон ГС без циркумферентной ИЛВ приводит к немедленному прекращению ФП у 94 % пациентов и обеспечивает 86 % свободы от рецидива в среднем за 7 месяцев наблюдения [55, 61,62,63,64,65,66].

Авторы впервые показали возможность чётко воспроизводимого вагус-индуцированного брадикардического ответа как интраоперационного маркёра успешной денервации.

Мировой опыт PVI + GPR.

В 2011 году в Heart Rhythm опубликовано РКИ, где 67 пациентов с пароксизмальной ФП, без учета тонуса парасимпатической системы, рандомизировали на «чистую» ИЛВ и комбинацию ИЛВ + ГС-абляция. Через 12 месяцев рецидивы были зафиксированы у 54,5 % в группе ИЛВ и лишь у 26,5 % в комбинированной группе; относительный риск снижен более чем в два раза [67]. Работа заложила базовую гипотезу о синергизме антральной изоляции и денервации.

Физиология реиннервации парасимпатических (вагусных) волокон после кардионейроабляции.

Проблема протоколов – ориентация на острый эффект, что делает воздействия в проекции прохождения блуждающего нерва особенно заманчивыми

Повреждение периферических нервных волокон инициирует сложные процессы нейропластичности. Если при абляции затронуты только аксональные волокна (постганглионарные нервные волокна) вегетативных нейронов, но тела нейронов (сома) остаются интактными, система иннервации сохраняет способность к регенерации. После повреждения аксонов наблюдается валлеровская дегенерация дистальных отделов, однако сохраненные тела нейронов включаются в процесс пролиферации новых аксональных отростков и образование синаптических связей (sprouting) [68].

Соседние не поврежденные нейроны также могут образовывать коллатерали и реиннервировать участки, утратившие исходную иннервацию. Такой процесс приводит к частичной реиннервации ранее денервированной ткани, однако распределение новых волокон может носить мозаичным (“patchy”) характер.

Основываясь на вышеприведённых данных, можно сделать важный вывод: повреждение одних лишь аксональных волокон не обеспечивает устойчивой денервации, если не уничтожены тела нейронов. Для достижения максимально стойкого снижения парасимпатического тонуса мишенью воздействия должны стать непосредственно интракардиальные ганглии.

1.5 Холтеровское мониторирование

Холтеровское мониторирование остаётся основным клиническим инструментом, позволяющим непрерывно регистрировать электрокардиограмму в течение двадцати четырёх часов, а затем извлекать показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР) как индикаторы активности вегетативной нервной системы [69].

Основные показатели ВСР, которые анализируются при холтеровском мониторировании, включают:

ЧСС (HR) - Частота сердечных сокращений. Повышение вагусного тонуса сопровождается брадикардией: у здоровых людей среднесуточный пульс колеблется в диапазоне 70–80 уд/мин, тогда как при «вагусной» форме пароксизмальной фибрилляции предсердий (ФП) он стабильно смещается к более низким значениям. В исследовании Bettoni и Zimmermann, основанном на анализе 147 эпизодов ФП у 77 пациентов, средний RR-интервал вне приступа в течение 24 ч составлял 925 ± 16 мс (≈ 65 уд/мин) и оставался < 70 уд/мин вплоть до момента аритмии; динамика ВСР одновременно демонстрировала прирост высокочастотной активности (высокочастотные колебания (HF)) подтверждая вагусную преобладающую модуляцию [70]. Таким образом, суточная ЧСС < 70 уд/мин при отсутствии блокаторов AV-узла рассматривается как клинический маркер вагус-зависимого механизма ФП и должна учитываться при выборе тактики кардионейроабляции.

SDNN (CKO), или стандартное отклонение интервалов RR, представляет собой величину, получаемую при анализе всего массива RR-интервалов, зарегистрированных во время ХМ за заданный период. Статистически этот показатель определяется как квадратный корень из среднего значения квадратов отклонений RR-интервалов от их среднего арифметического:

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (RR_i - \overline{RR})^2} \quad (\overline{RR} = \text{mean of RR intervals})$$

где N — общее количество RR-интервалов.

SDNN рассматривается как интегральный маркер совокупного влияния вегетативной нервной системы на сердечный ритм. Согласно современным клиническим рекомендациям, уровни SDNN ниже 50 мс ассоциируются с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, диапазон 50–100 мс отражает умеренный дисбаланс вегетативной регуляции, а значения свыше 100 мс принято считать физиологической нормой [71].

В классическом проспективном исследовании Kleiger и соавт., включившем 808 пациентов после острого инфаркта миокарда, четырёхлетняя летальность составила $\approx 40\%$ при $SDNN < 50$ мс и лишь 10% при $SDNN > 100$ мс, что подтвердило независимую прогностическую ценность этого индекса [72].

В традиционных кардиологических сценариях (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, диабетическая нейропатия) падение SDNN, как правило, вторично: повреждение ткани миокарда сопровождается гиперсимпатикотонией (рост низкочастотной компоненты спектра, LF) и снижением парасимпатического звена (снижение высокочастотной компоненты, HF).

КНА формирует совершенно иной патогенетический механизм, при котором снижение SDNN обусловлено направленной денервацией ганглионарных структур сердца, а не органической дисфункцией миокарда. Значимым эффектом процедуры считается рефлекторное уменьшение и

симпатического тонуса, что подтверждается достоверным снижением LF-компоненты в спектральном анализе ВСР. Такое «приглушение» симпатической активности рассматривается как потенциально кардиопротективный механизм. Так, в проспективной серии Aksu T. и соавт. (65 пациентов, медиана наблюдения 20 мес.) среднее SDNN через шесть месяцев уменьшилось на 32 %, а LF — на 41 % без отрицательного влияния на функциональный класс и без прироста желудочковых аритмий [73].

Следовательно, интерпретацию SDNN после КНА следует проводить с учётом вмешательства: снижение индекса в данном контексте отражает модифицированный, а не дисфункциональный автономный контроль и может рассматриваться как желаемый элемент противоаритмической стратегии.

RMSSD (Root Mean Square of Successive Differences).

RMSSD (Root Mean Square of Successive Differences) —вычисляется как среднеквадратичное отклонение последовательных разностей RR-интервалов, что наглядно отражает краткосрочные (преимущественно парасимпатические) колебания сердечного ритма:

Показатель рассчитывается как квадратный корень из среднего значения квадратов разностей между последовательными RR-интервалами (интервалы между двумя последовательными R-зубцами на ЭКГ)

$$\text{RMSSD} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} (RR_{i+1} - RR_i)^2}$$

где N — общее число RR-интервалов, RR_i — продолжительность i-го RR-интервала. Чем выше RMSSD, тем больший вклад в регуляцию сердечного ритма вносит парасимпатический отдел вегетативной нервной системы, в частности блуждающий нерв (n. vagus).

Чем выше RMSSD, тем активнее парасимпатическое звено; для молодых здоровых лиц обычно регистрируют 35–60 мс, после 50 лет ориентируются на 20–35 мс[74], так крупное популяционное исследование Sammito S и соавт. показало постепенное «возрастное» смещение этих границ [75]. Порог < 20 мс

надёжно коррелирует с угнетением вагусного тонуса и встречается при хроническом стрессе, ХСН и диабетической автономной нейропатии; в пост-инфарктных когортах низкий RMSSD входит в интегральные модели риска внезапной смерти [73,74,75,76,81].

В клинической практике RMSSD рассматривается как «золотой стандарт» экспресс-оценки влияния блуждающего нерва на сердце, поскольку показатель особенно чувствителен к дыхательным колебаниям ритма и минимально зависит от длительности записи. В отличие от SDNN, который отражает суммарную вариабельность (как симпатическую, так и парасимпатическую составляющие), RMSSD акцентируется на «мгновенных» колебаниях сердечного ритма и потому чувствителен к изменениям вагусной активности. Снижение RMSSD способно указывать на повышенный риск неблагоприятных событий, вплоть до внезапной сердечной смерти у пациентов с ишемической кардиомиопатией.

Рост показателя фиксируется на фоне β -блокаторов, антиаритмиков III класса, дыхательных тренировок и аэробных нагрузок; падение трактуют как возможный маркер прогрессирующей вегетативной дисфункции и повод к углублённому обследованию.

КНА, вмешиваясь в автономную иннервацию сердца, в остром периоде способна вызывать транзитное повышение RMSSD за счёт подавления избыточного парасимпатического влияния. Однако спустя 6–12 месяцев после КНА у большинства пациентов зафиксировано устойчивое снижение RMSSD примерно на 30–50% от исходных значений [73]. При этом следует помнить, что механизмы снижения RMSSD при КНА отличаются от тех, что наблюдаются при нейропатических или склеротических изменениях: речь идёт о намеренном воздействии на вагусную регуляцию в целях контроля аритмий и брадикардии.

RMSSD тесно коррелирует с показателем pNN50, который измеряет процент пар последовательных RR-интервалов, отличающихся более чем на 50 мс. Оба показателя отражают высокочастотную (HF, 0,15–0,4 Гц) составляющую вариабельности сердечного ритма, отвечающую за быстрые вагусные влияния.

При этом RMSSD, как правило, считается более надёжным, поскольку он меньше подвержен артефактам, коротким эпизодам эктопической активности и варьированию длины анализируемой записи. В целом, применение RMSSD в сочетании с другими индексами BCP (SDNN, pNN50, LF/HF) и клинической информацией позволяет глубже понимать характер вегетативных сдвигов и более объективно оценивать риск сердечно-сосудистых осложнений.

pNN50 (процент последовательных RR-интервалов с разницей >50 мс).

pNN50 (процент последовательных RR-интервалов с разницей более 50 мс) — отражает степень краткосрочной (парасимпатической) регуляции сердечного ритма. По существу, это доля пар соседних RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс, выраженная в процентах к общему числу интервалов. Классическая формула расчёта может быть представлена следующим образом:

$$pNN50 = \frac{\text{Количество пар RR-интервалов с разницей } >50 \text{ мс}}{\text{Общее количество пар RR-интервалов}} \times 100\%.$$

Рост **pNN50** сопровождается увеличением мощности высокочастотного (HF, 0,15–0,40 Гц) диапазона спектра, который формируется дыхательной аритмией и активностью п. vagus. Согласно консенсусу Европейского общества кардиологов (ESC), pNN50 выше 5% считается вариантом нормы у взрослых, тогда как значения менее 3% ассоциированы с ослаблением вагусного влияния и повышенным сердечно-сосудистым риском. В отдельных руководствах Американской кардиологической ассоциации (АНА) приводятся близкие, но не идентичные пороговые критерии. Важно учесть, что точные пороги могут варьировать в зависимости от используемого программно-аппаратного комплекса, протокола исследования и возрастной группы. У лиц старшего возраста (70 лет и старше) pNN50, как правило, ниже, что отражает возрастное снижение парасимпатического тонуса и требует отдельной валидации. [74]

Клиническая стратификация обычно опирается на следующие ориентиры. Значения $> 10 \%$ характерны для выраженной ваготонии и высокого адаптационного резерва (тренированные спортсмены, состояния релаксации). Диапазон 3–5 % указывает на умеренный дефицит парасимпатических ресурсов при хроническом стрессе или метаболических нарушениях. Показатель $< 3 \%$ ассоциируется с выраженным угнетением вагуса; в проспективной пост-инфарктной когорте Bigger J.T. et al. снижение pNN_{50} до $< 3 \%$ увеличивало риск внезапной смерти в 2,7 раза независимо от фракции выброса [82].

Корректный расчёт требует строгой очистки сигнала от артефактов. В настоящей работе применён критерий Bern-Eber: RR-интервалы, отклоняющиеся от локальной медианы $> 20\text{--}25 \%$, исключались или интерполировались специализированным алгоритмом.

В контексте КНА, проводимой с целью денервации парасимпатических ганглиев, уже к 6–12 месяцам наблюдения отмечается значительное снижение pNN_{50} — на 40–60% от исходного уровня. Однако приравнивать такое падение показателя к патологическому ослаблению парасимпатического тонуса, аналогичному тому, что наблюдается при кардиомиопатиях и нейропатии иного генеза, неверно. В данном случае речь идёт об осознанном вмешательстве, направленном на купирование рефлекторных аритмий путём селективной денервации вагусных структур [79].

Наконец, следует помнить, что pNN_{50} очень чувствителен к качеству исходных данных и протоколу записи; поэтому его интерпретация должна быть контекстной. Тот же абсолютный уровень (например 4 %) после КНА и при диабетической автономной нейропатии подразумевает разные клинические выводы, и только сопоставление с другими индексами ($SDNN$, $RMSSD$, LF/HF) и данными пациента позволяет корректно оценить автономное равновесие.

Индекс напряжения регуляторных систем (SI, ИН) — интегральный показатель анализа вариабельности сердечного ритма (BCP), количественно отражающий степень напряжения нейрогуморальных механизмов регуляции. Рассчитываемый на основе гистограммы распределения RR-интервалов

(вариационной пульсограммы), ИН объединяет оценку активности симпатического звена ВНС) и баланса между центральными (надсегментарными) и автономными (сегментарными) регуляторными контурами. Одна из наиболее распространённых и часто цитируемых формул для вычисления SI (ИН) (Stress Index) выглядит так:

$$SI \text{ (ИН)} = \frac{AMo \times 100}{2 \times Mo \times MxDMn}$$

где:

АМо — амплитуда моды (в процентах), Мо — мода (в мс), МхDMn — диапазон вариации (в мс), Числитель умножается на 100, чтобы перевести результат в более удобный масштаб.

Мо (мода): Характеризует наиболее вероятную продолжительность кардиоцикла. Часто близка к средней длительности RR-интервала, но может смещаться в ту или иную сторону при активации симпатических или парасимпатических влияний.

АМо (амплитуда моды): Отражает «однородность» или «многообразие» набора RR-интервалов. Чем выше АМо, тем больше «концентрация» RR вокруг одного основного значения (Мо). Если АМо высока, это может говорить о тенденции организма поддерживать ритм на относительно постоянном уровне, что нередко связано с доминированием центральных и симпатических механизмов регуляции.

МхDMn (диапазон вариации): Показатель «размаха» между самыми короткими и самыми длинными RR-интервалами. Чем шире МхDMn, тем больше диапазон автономной вариабельности, а значит, выше доля парасимпатических влияний. Суженный диапазон (небольшая разница между минимальным и максимальным RR) указывает на однотипную реакцию сердца (например, при сильном стрессе).

Логика формулы и физиологический смысл.

В числителе формулы присутствует AMo , умноженная на 100, — чем больше доля RR-интервалов, приходящихся на моду, тем выше SI (ИН). В знаменателе произведение $2 \times Mo \times MxDMn$ — это «нормирующий» фактор, который отражает как абсолютную длительность кардиоцикла (Mo), так и широту его вариаций ($MxDMn$). Таким образом, SI (ИН) растёт, когда возрастает регулярность ритма (высокий AMo), увеличивается симпатический тонус и сокращается диапазон вариации RR (низкий $MxDMn$). Напротив, при наличии широких колебаний RR-интервалов (большой $MxDMn$) и умеренных значениях AMo SI (ИН) снижается.

Индекс ИН/SI демонстрирует нелинейную зависимость от функционального состояния организма, что требует осторожной и дифференцированной интерпретации его абсолютных значений.

В практических шкалах для взрослых выделяют четыре условных коридора: $\approx 44 \pm 12$ усл. ед. соответствует удовлетворительной адаптации; 44–65 ед. трактуют как напряжение компенсаторных механизмов; > 65 ед. — неудовлетворительная адаптация с признаками гиперсимпатикотонии; рост до 110–157 ед. наблюдают при острых декомпенсационных состояниях [73].

У пациентов с нейрокардиогенными синкопами и вагус-зависимой пароксизмальной ФП иногда регистрируют парадоксально высокие значения (80–120 ед.) при доминирующем вагусном тонусе. Такие случаи объясняют компенсаторной симпатической вспышкой или нарушением барорефлекторного согласования; в динамике к моменту синкопе SI, как правило, резко падает, фиксируя конечную ваготоническую фазу [73].

Иллюстрацией этого феномена служит исследование Fedorowski и соавт. (2023), в котором у 47 пациентов с вазовагальными синкопами пиковые значения ИН за 5 минут до эпизода достигали в среднем 98 ± 14 усл. ед., но в самом моменте потери сознания падали до 30 ± 8 усл. ед. Такой «двухфазный» характер кривой ИН/SI говорит о нестабильности вегетативной регуляции, где

эпизодически возникает сильное симпатическое звено, но конечная реакция — глубокая ваготония.

Изолированное измерение ИН/СИ может быть малоинформативным. Оптимальным считается серийный анализ с отслеживанием тренда. Особое внимание уделяют сочетанию ИН/СИ с SDNN: при значениях СИ >65 усл. ед. и SDNN <50 мс высока вероятность вегетативной декомпенсации.

Некоторые авторы предлагают увеличивать верхнюю границу нормы для лиц старше 60 лет на 15–20%. Однако данная рекомендация пока не подтверждена крупными метаанализами, поэтому в клинической практике её используют с оговорками.

В ряде наблюдений после кардионейроабляции (КНА) было отмечено снижение напряжения регуляторных систем и, соответственно, уменьшение ИН/СИ. Это совпадало с улучшением клинических симптомов (обмороки, приступы брадикардии), что может свидетельствовать о положительном влиянии процедуры на баланс вегетативной регуляции. Тем не менее, учитывая индивидуальные особенности и малое количество долгосрочных исследований, требуется дальнейшее изучение динамики ИН/СИ в постабляционном периоде, чтобы надёжно интерпретировать эти изменения и оценить их прогностическую ценность.

Сверхнизкочастотные колебания (VLF) в анализе вариабельности сердечного ритма.

Сверхнизкочастотные колебания (VLF, Very Low Frequency) охватывают частотный диапазон 0,0033–0,04 Гц. Их мощность (в мс^2) традиционно связывают с механизмами надсегментарной регуляции, включающими взаимодействие корковых и подкорковых структур, а также с долгосрочными гуморальными и терморегуляционными процессами. Несмотря на то, что VLF часто рассматривают в контексте симпатической активности, точный механизм их генерации остаётся предметом дискуссий: одни исследования подчёркивают вклад высших вегетативных центров (гипоталамуса, лимбической системы), другие указывают на возможное влияние ренин-ангиотензиновой системы и

колебаний уровня катехоламинов, а третьи связывают VLF с периодическими изменениями сосудистого тонуса при терморегуляции. Фармакологические пробы демонстрируют смешанный характер генерации: блокада β -адренорецепторов уменьшает её лишь частично, тогда как ингибиторы АПФ и антипиретики изменяют амплитуду более существенно, что подчёркивает гуморальный вклад [83,84].

В клинической практике повышение мощности VLF свыше 2500 мс^2 обычно расценивают как признак активизации компенсаторных механизмов, проявляющейся при стрессе или значительных физических нагрузках. Напротив, выраженное снижение VLF ниже 500 мс^2 может указывать на дефицит функциональных резервов и наблюдаться при хронической сердечной недостаточности или кахексии, когда регуляторная система организма уже не способна поддерживать адекватный уровень адаптации. Особенно важно учитывать сочетанные изменения VLF с другими показателями: например, низкие VLF вкупе со сниженным SDNN коррелируют с повышенным риском внезапной сердечной смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца REFINE (2017). С другой стороны, если на фоне высоких значений VLF регистрируется увеличение индекса напряжения (SI), это указывает на централизацию управления ритмом, часто характерную для ранних стадий артериальной гипертензии [84].

Низкочастотные колебания (LF) в анализе вариабельности сердечного ритма.

Низкочастотные колебания (LF, Low Frequency) в диапазоне 0,04–0,15 Гц), отражают преимущественно активность симпатического звена вегетативной регуляции и работу подкоркового вазомоторного центра. Мощность LF, измеряемая в мс^2 , тесно связана с нейрогуморальной адаптацией и барорефлекторной чувствительностью. Поскольку основной вклад в формирование LF вносит активность рострального вентролатерального отдела продолговатого мозга, получающего сигналы от барорецепторов и хеморецепторов, считается, что примерно 60–70% мощности LF обусловлено

симпатическими влияниями, а оставшаяся часть — парасимпатической модуляцией и гуморальными факторами, включая ренин-ангиотензиновую систему [66].

На практике повышение LF выше 1000 ms^2 часто рассматривается как признак симпатической гиперактивации, характерной для стрессовых ситуаций, артериальной гипертензии и ранних стадий ишемической болезни сердца. Напротив, падение LF ниже 150 ms^2 может указывать на вегетативную дисфункцию [65]. С клинической точки зрения особое значение приобретают сочетания высоких значений LF с низкими показателями HF (High Frequency), поскольку такая комбинация может быть предиктором желудочковых аритмий у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (OR 3,2; 95% CI 1,8–5,6) [67]. Другой важный вариант — одновременное снижение LF и рост VLF, свидетельствующие о централизации регуляции при хронической сердечной недостаточности (ХСН) III–IV функционального класса.

В некоторых случаях раннее выявление повышенного отношения LF/HF ($>3,0$) у лиц с ожирением позволяет предсказать риск развития гипертензии в 83% случаев в ближайшие два года [79], а у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа снижение LF ниже 100 ms^2 ассоциируется с вероятным наступлением кардиальной автономной нейропатии (чувствительность 92%, специфичность 78%) [81]. При этом целенаправленное воздействие на LF-диапазон может иметь терапевтическую значимость: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) способны за полгода снизить LF на 20–30% у гипертоников ($p=0,003$) [82], а аэробные тренировки повышают LF на 15–25% у пациентов с ХСН II ФК за счёт улучшения барорефлекторной чувствительности.

Высокочастотные колебания (HF) в анализе вариабельности сердечного ритма.

HF (High Frequency), или высокочастотные колебания в диапазоне 0,15–0,4 Гц, отражает активность парасимпатического звена вегетативной регуляции и тесно связана с дыхательной аритмией. Считается, что более 80% вариабельности HF обусловлено влиянием п. vagus, чья активность

модулируется фазами дыхательного цикла: инспираторное угнетение вагусного тонуса, экспираторно — его усиление. Ключевым подтверждением этого служат данные фармакологических тестов с атропином, показавшие, что подавляющая часть HF-компонента формируется за счёт вагусной регуляции [81]. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что повышение HF (например, свыше 1000 мс²) может быть признаком выраженной ваготонии, встречающейся у хорошо тренированных спортсменов или при вазовагальных синкопах, в то время как снижение HF (менее 50 мс²) ассоциировано с угнетением парасимпатической активности, характерным для таких состояний, как диабетическая автономная нейропатия или хроническая сердечная недостаточность [82].

В физиологическом смысле высокочастотная компонента отражает ритмические колебания, синхронизированные с дыханием, и служит чувствительным индикатором силы влияния блуждающего нерва. Именно поэтому оценка HF обычно проводится в сочетании с другими показателями ВСР, например, с LF, LF/HF-соотношением, а также SDNN (СКО). В практических условиях клинически значимыми считаются ситуации, когда низкие значения HF сочетаются с повышением LF/HF (что может указывать на риск желудочковых тахикардий при ишемической кардиомиопатии, HR 4,7; 95% CI 2,1–10,3 [80]) или когда снижение HF сопровождается ростом SI (ИН), свидетельствующим о вегетативном дисбалансе и часто обнаруживаемом у пациентов с тревожными расстройствами. В частности, снижение HF ниже 100 мс² у больных сахарным диабетом 2-го типа рассматривается как маркер повышенного риска кардиальной автономной нейропатии (чувствительность 89%, специфичность 76%) [82]. Кроме того, при хронической сердечной недостаточности III функционального класса (ХСН III ФК) падение HF ниже 30 мс² ассоциировано с трёх-четырёхкратным ростом вероятности внезапной сердечной смерти (по данным исследования ARRIVE-HF, 2021) [80]. Терапевтический мониторинг динамики этого показателя также показывает, что аэробные физические нагрузки способны повысить HF на 20–45% у пациентов с

метаболическим синдромом за 12 недель, а применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (например, галантамина) увеличивает HF на 30% при деменции с выраженной вегетативной дисфункцией.

Необходимо подчеркнуть, что при использовании контролируемой частоты дыхания (обычно около 0,1 Гц) возможно искусственное завышение HF, поэтому для исключения подобных артефактов рекомендуется параллельная регистрация респираторных параметров или использование многомерных методов анализа [79].

Соотношение LF/HF в анализе вариабельности сердечного ритма:

Этот показатель отражает баланс между активностью симпатической и парасимпатической нервной системы. Рассчитывается как отношение мощности низкочастотных (LF, 0.04–0.15 Гц) к высокочастотным (HF, 0.15–0.4 Гц) колебаниям в спектре ВСП. Важно учитывать, что LF-компонент примерно на 30% модулируется парасимпатической системой, поэтому его нельзя считать исключительно «симпатическим» маркером [81].

Условно значения $LF/HF > 3,0$ трактуют как признак симпатикотонии (характерной для стрессовых состояний, гипертензии и ранних стадий ишемической болезни сердца), а $LF/HF < 0,5$ — как признак ваготонии (например, при вазовагальных синкопах или спортивной брадикардии). Физиологической нормой для большинства здоровых взрослых считают диапазон 1,5–2,0, который отражает сбалансированную циркадную регуляцию [77].

Клинически повышенные значения LF/HF нередко ассоциируются с повышенным риском аритмий. Например, при постинфарктном кардиосклерозе $LF/HF > 3,5$ может указывать на 4,2-кратное увеличение вероятности желудочковых тахиаритмий (по данным исследования CARISMA, 2010) [85]. У больных артериальной гипертензией устойчивое превышение значения 2,8 нередко служит предиктором резистентности к терапии β -блокаторами (AUC 0,74; $p=0,01$) [86]. В неврологической практике, напротив, чересчур низкое

LF/HF (ниже 0,3) коррелирует с более выраженными проявлениями ортостатической гипотензии при паркинсонизме ($r=0,68$; $p<0,001$) [87].

Заключение.

Поскольку ВНС играет важную роль в формировании и поддержании аритмогенного субстрата для нарушений ритма, развитие аритмологии не может проходить без ее изучения. Нейромодуляция может оказаться следующим важным шагом в улучшении методов лечения нарушений ритма сердца, а также перспективным методом для контроля ритма сердца и предотвращения ФП. Исследователи многих стран направляют все силы на расширение операционных протоколов и на разработку новых технологий для нейромодуляции сердца.

Цели абляции.

Основными мишенями при абляции являются области, включающие в себя основной массив тел ганглионарных сплетений. Снижение парасимпатического тонуса у пациентов с высокой напряжённостью вегетативной нервной системы приведет к снижению и симпатической нервной системы.

ГЛАВА 2.

Материал и методы исследования

2.1. Дизайн исследования

Данная работа была проведена в два логически взаимосвязанных этапа — доклинический и клинический: доклинический и клинический. Подобное разделение позволило не только яснее сформировать фундаментальные представления о морфологии, топографии внутрисердечной ВНС, но и применить полученные данные в условиях клинической практики, оценив эффективность разработанного протокола денервации непосредственно у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).

Основные цели доклинического этапа:

Проведение гистологического исследования структур сердца для определения топографии ГС, особенностей их морфологии и вариаций расположения.

Разработка и предварительная апробация протокола денервации, нацеленного на деструкцию тел нейронов, участвующих в формировании парасимпатических и, частично, симпатических влияний.

Основные цели клинического этапа:

Оценить исходное состояние пациентов (клинические, электрофизиологические параметры).

Выполнить операционное вмешательство с учётом разработанного протокола денервации у пациентов с пароксизмальной формой ФП, отличающихся повышенной вариабельностью ритма и/или признаками вагус-зависимого характера аритмий.

Осуществить последующее наблюдение за пациентами для анализа эффективности, безопасности и целесообразности расширенной операции.

2.1.1 Дизайн доклинического этапа

Критерии отбора гистологического материала для исследования были следующими: отсутствие в анамнезе любых врожденных пороков сердца, диабета, нейропатий, кардиомиопатий, вмешательств на митральном или трёхстворчатом клапанах, сохранный или повышенный тонус парасимпатической нервной системы, а также отсутствие данных о ранее выполненной радиочастотной абляции (РЧА) и нарушениях ритма сердца (НРС).

Вскрытие проводилось не позднее чем через 6–8 часов после наступления смерти. Морфологический анализ включал гистологическое исследование тканей сердца с применением световой микроскопии, при этом препараты окрашивали гематоксилином и эозином для оптимальной визуализации микроструктур.

Подготовка образцов ткани к гистологическому исследованию предусматривала следующие этапы:

1. Образец ткани последовательно обезвоживали, пропитывали парафином и формировали из него небольшой парафиновый блок. Для обезвоживания применяли абсолютированный изопропиловый спирт (6–8 смен), затем следовали две смены ксилола и две смены расплавленного парафина. Данная процедура обеспечивала сохранность и стабилизацию тканевых структур.
2. Из парафиновых блоков при помощи микротомы выполняли срезы толщиной 4–5 мкм (0,004–0,005 мм). Тонкость срезов позволяла чётко визуализировать клеточные и внеклеточные структуры тканей сердца при микроскопическом исследовании.
3. Выполненные срезы переносили на предметные стекла, после чего их подвергали процедуре депарафинизации, регидратации и окрашивали гематоксилином и эозином. Окраска данными красителями облегчала дифференцировку клеточных элементов (ядра, цитоплазму, межклеточный матрикс), что являлось необходимым для точной идентификации нервных структур.

На основе полученных гистологических данных определяли локализацию нервных волокон и ганглионарных сплетений в области левого предсердия. Эти сведения служили основой для разработки протокола денервации, включая подбор оптимальных зон и глубины радиочастотных (РЧ) воздействий.

Составленный протокол стал частью комплексного лечения пациентов с нарушениями ритма в сочетании с брадиаритмиями.

2.1.2 Дизайн клинического этапа

На клиническом этапе осуществляется оперативное вмешательство по типу «антральной изоляции лёгочных вен», дополненное апробированным на доклиническом этапе протоколом депарасимпатизации сердца, а также проводится комплексный анализ состояния пациентов до и после операции.



Рисунок 8 — Дизайн исследования, клинический этап. ИЛВ - изоляция легочных вен. КНА – кардионейроабляция, ХМ – холтеровское мониторирование, N - количество пациентов.

С целью оценки вегетативного контроля и variability сердечного ритма проводили суточное (Холтеровское) мониторирование, а также атропиновый тест. Атропиновая проба заключалась во внутривенном введении сульфата атропина (0,02 мг/кг) и была направлена на оценку сохранности холинергического (парасимпатического) влияния на сердце. Отбор проводился среди пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, с высоким парасимпатическим тонусом.

Таблица 2 — Дооперационный скрининг

Параметр	Методика	Цель
Суточное (Холтеровское) мониторирование, ≥ 24 ч	Анализ variability ритма	Качественная и количественная оценка парасимпатического тонуса
Атропиновый тест (болюс сульфата атропина 0,02 мг/кг i.v.)	Увеличение ЧСС $> 20\%$ (при исходной ЧСС < 70 уд/мин) или $> 15\%$ (≥ 70 уд/мин)	Оценка сохранности холинергического влияния на синусовый узел
Сбор анамнеза	Уточное провоцирующих факторов, триггеров и времени индукции НРС	Выявление признаков вагусной природы аритмии

Следующим этапом осуществляли рандомизацию пациентов случайным методом. Интраоперационно принималось решение, по какому протоколу будет осуществляться вмешательство — с выполнением депарасимпатизации или без неё. Для подтверждения эффективности вмешательства после операции изоляции лёгочных вен, независимо от применявшегося протокола, вновь проводилась атропиновая проба. Положительным результатом считалось увеличение частоты синусового ритма более чем на 20% при исходной ЧСС менее 70 уд/мин. и более чем на 15%, если исходная ЧСС превышала 70 уд/мин.

В случае отрицательного ответа на пробу у пациентов, которым изоляцию лёгочных вен проводили без выполнения протокола депарасимпатизации,

дополнительно осуществляли направленные воздействия в проекции ГС. Подобный подход был обусловлен тем, что, хотя вариабельность ритма не является высокоспецифичным маркером полноты депарасимпатизации левого предсердия, даже частичная деструкция ганглионарных структур могла бы способствовать снижению общего парасимпатического влияния на предсердия, искажая тем самым результаты процедуры.

Критерии включения:

- 1) симптоматичная пароксизмальная форма ФП
- 2) пациенты с устойчивым и документированным по ЭКГ эпизодом пароксизма ФП более 30 мин.
- 3) Критерии парасимпатической формы ФП (зарегистрированные пароксизмы во время сна, приема пищи, при кашле, по время брадикардии)
- 4) Сохранный или повышенный тонус парасимпатической активности (по результатам ХМ и атропиновой пробы)

Критерии исключения:

- 1) наличие персистирующей и длительно персистирующей форм ФП;
- 2) возраст старше 80 лет;
- 3) активный миокардит;
- 4) активный эндокардит;
- 5) сердечная недостаточность 2 и более степеней;
- 6) врождённый порок сердца;
- 7) недостаточность митрального клапана (НМК) 2 и более степени;
- 8) ишемическая болезнь сердца
- 9) перенесённый инфаркт миокарда;
- 10) кардиомиопатия любого генеза;
- 11) вторичный аритмический генез эктопических аритмий (синдром WPW, пароксизмальная АВ-узловая RE-ENTRY тахикардия, синдром слабости синусового узла, АВ блокады II-III степени);
- 12) тиреотоксикоз;

- 13) острая соматическая патология
- 14) наличие тромбов в камерах сердца;
- 15) сахарный диабет
- 16) нейропатия любого генеза
- 17) имплантированный искусственный водитель ритма

Конечные точки:

Первичной конечной точкой исследования являлось достижение отсутствия рецидивов фибрилляции предсердий (ФП), предсердной тахикардии (ПТ) и трепетания предсердий (ТП) в течение 12 месяцев после выполненной радиочастотной абляции (РЧА), что в количественном выражении определялось как суммарная продолжительность эпизодов ФП менее 0,5% по данным суточного Холтеровского мониторинга.

Вторичными конечными точками выступили:

- оценка безопасности расширенного протокола вмешательства
- подтверждение блока входа и выхода в зоне изолированных правых и левых лёгочных вен
- документирование депарасимпатизации
- оценка изменений параметров рефрактерности сердечных камер при электрофизиологическом исследовании до и после изоляции лёгочных вен и проведения воздействий КНА
- анализ продолжительности операции
- оценка уровня лучевой нагрузки
- подсчёт количества применённых РЧ-аппликаций
- регистрация интраоперационных осложнений

2.2 Общая характеристика клинического материала

Средний возраст пациентов составил 45.5 ± 16.3 лет. Средний ФК сердечной недостаточности по NYHA во время приступа не превышает I–II (среднее $1,3 \pm 0,28$). Достоверных отличий в дооперационных характеристиках пациентов двух групп не выявлено.

Общая характеристика пациентов и анализ сопутствующей патологии приведены в таблице 3.

Таблица 3 — Общая характеристика всех пациентов, включенных в исследование

Параметр	группа ИЛВ n= 52	группа ИЛВ + КНА n= 58	P
Возраст, г	43,3±16,6	47,6± 15,9.	0,17
Пол (М/Ж), n	37/16	40/17	0,87
ФК ХСН (NYHA)	1.2 ±0.3	1,3±0.4	0,14
НМК 1 ст.	33	28	0,17

До операции всем пациентам выполнялись: электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, трансторакальная эхокардиография (ЭХОКГ), суточное мониторирование ЭКГ, гормональный анализ тиреоидной функции (с ультразвуковым исследованием щитовидной железы и консультацией эндокринолога). Чреспищеводная эхокардиография проводилась для точной оценки размера предсердных камер, а также для исключения тромбоза левого предсердия. Коронароангиография выполнялась всем пациентам старше 45 лет для исключения асимптомного атеросклероза коронарных артерий, либо при предъявлении жалоб на характерные стенокардитические боли (таблица 4). Методы исследования, применяемые у пациентов в течение всего периода наблюдения:

Таблица 4 — Проводимые инструментальные исследования.

Исследование	До операции	После операции	Через 12 месяцев
Осмотр	+	+	+
ЭКГ	+	+	+
Холтеровское мониторирование	+	+	+
Стандартные лабораторные анализы	+		
ЭХОКГ	+		+
Рентгенография	+		
Коронарография	+		

*РЧА - радиочастотная абляция.

Все пациенты до оперативного лечения принимали оптимальную антиаритмическую терапию по поводу ФП, включающую в себя: Соталол, препараты IC класса, кордарон и бета-блокаторы для контроля ритма (таблица 5).

Таблица 5 — Медикаментозная терапия у всех пациентов, включенных в исследование

Препарат	Средние дозы (мг/сут)	Доля пациентов (n%)	Комментарии
Антиаритмические IC класса (Флекаинид, Пропафенон)	200–300 ± 50–100	47%	Первая линия терапии.
Амиодарон (Кордарон)	100–200 ± 25–50	21%	Назначается при неэффективности препаратов IC класса или противопоказаниях. Из-за побочных эффектов (тиреоидные, лёгочные) применяется ограниченно.
Соталол	160–320 ± 40–80	12%	Используется реже из-за риска проаритмии(удлинение

Препарат	Средние дозы (мг/сут)	Доля пациентов (n%)	Комментарии
			QT). Требуется контроля ЭКГ.
Бета-блокаторы	Зависят от препарата	62%	Применяются для контроля ЧСС

Для оценки признаков вагусной природы пароксизмов ФП у пациентов особое внимание уделялось характеру клинических проявлений, таких как возникновение эпизодов во время приема пищи, кашля, состоянии покоя или во время ночного сна, а также сопутствующая брадикардия. Все жалобы на момент поступления фиксировались согласно международным рекомендациям.

Эхокардиография проводилась на аппарате «General Electric Vivid 7 Dimension» (США) из стандартных позиций, суточное мониторирование – Astrocard® Holtersystem-2F for Windows (ЗАО Медитек, Россия).

Таблица 6 — Результаты ЭХОКГ у обследованных пациентов

Данные ЭХОКГ, n=110	Группа ИЛВ	Группа ИЛВ + КНА	p-value
КДР ЛЖ, мм	48.2 ± 5.0	49.4 ± 5.6	0.25
КДР ЛЖ, % от нормы*	92.5 ± 0.8	93.1 ± 1.0	0.07
ФВ ЛЖ, %	58.3 ± 6.0	59.7 ± 7.3	0.31
ПЖ, мм	24.5 ± 2.8	25.5 ± 3.2	0.18
ЛП, мм	40.8 ± 6.0	43.2 ± 7.0	0.09
ПП, мм	32.5 ± 3.8	33.5 ± 4.2	0.42

Примечание: * - процентное отношение от верхней границы нормальных возрастных значений по H. Feigenbaum.

Данные трансторакальной ЭХОКГ представлены в таблице 6. Чреспищеводная ЭХОКГ проводилась всем пациентам для исключения тромбоза ЛП. Размер левого желудочка (КДР ЛЖ) превышал верхнюю границу

возрастной нормы у 2 пациентов (1,8%). У 21 (19,1%) пациентов констатировано увеличение левого предсердия и у 6 (5,4%) пациентов – правого предсердия.

Все участники исследования имели пароксизмальную форму фибрилляции предсердий (ФП). Средняя длительность каждого пароксизма составляла $8,2 \pm 2,2$ часа, тогда как месячная «плотность» аритмией (процент времени, в течение которого у пациента фиксировалась ФП) варьировала от 3,38% (у некоторых пациентов этот показатель мог быть выше, однако точные статистические границы нуждаются в дополнительном уточнении). Периоды стабильного синусового ритма между эпизодами аритмии составляли в среднем $3,9 \pm 0,9$ дня (диапазон от 2 до 8 суток).

Антиаритмическая и антикоагулянтная терапия назначалась пациентам в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, вне зависимости от распределения по исследовательским группам.

Оценка эффективности проведённого оперативного вмешательства осуществлялась с помощью общепринятых инструментов контроля ритма: регистрировали ЭКГ в момент приступа и использовали суточное ХМ ЭКГ. Рецидивом ФП считали любой эпизод предсердной тахикардии (ФП, трепетание предсердий или предсердная тахикардия), длящийся более 30 секунд подряд, что согласуется с международными рекомендациями [90].

Протокол электрофизиологического исследования:

1. Помещение: исследование выполняется в рентгенооперационной, одновременно с проведением процедуры РЧА, вне зависимости от проводимого протокола, оборудованной для электрофизиологических вмешательств (электрофизиологической лаборатории).
2. *Анестезия:* Премедикация и локальное обезболивание
3. *Материально-техническая база:* Интракардиальные диагностические электрофизиологические катетеры (КС, картирующий электрод), аблационный электрофизиологический катетер, электрофизиологическая система Prucka Engineering, навигационная система Carto 3 (Biosense Webster), диагностический электрокардиостимулятор Micropace, ангиографический комплекс или

рентгеноскопический аппарат, наружный дефибриллятор, наркозно-дыхательный аппарат, монитор контроля состояния пациента.

4. *Описание теста:* Катетеризация магистральных вен (бедренная, внутренняя яремная, подключичная) с установкой гемостатических интродьюсеров, установка интракардиальных катетеров. Протокол стимуляции включает следующие этапы:

- Базовые измерения (RR, P, PQ, QRS, AH, HV)
- Программная стимуляция желудочков (ЭРП АВУ ретроградно, ЭРП желудочков)
- Учащающая стимуляция желудочков (Ретроградная точка Венкебаха)
- Программная стимуляция предсердий (ЭРП АВУ антеградно, ЭРП предсердий)
- Учащающая стимуляция предсердий (Антеградная точка Венкебаха, ВВФСУ, кВВФСУ)

5. *Кратность выполнения.*

- До операции
- После операции

6. *Стандартная форма протокола для заполнения по результатам ЭФИ.*

Таблица 7 — Стандартная форма протокола для заполнения по результатам ЭФИ

Параметр	До КНА	После КНА
RR		
P		
PQ		
QRS		
AH		
HV		
РЭРП АВУ		
РТВ		

ЭРПЖ		
АЭРП АВУ		
АТВ		
ЭРПП		
ВВФСУ		
кВВФСУ		

Эффективный рефрактерный период правого желудочка (ЭРП ЖП) рассматривается как маркёр риска индуцируемых ЖТ/ФЖ; его сокращение увеличивает вероятность пароксизмов аритмий.

2.3 Технология катетерной аблации

Всем пациентам выполнялась антральная изоляция устьев легочных вен. Картирование ЛП осуществлялось с помощью навигационной системы (CARTO 3, Biosense-Webster Inc.), электрофизиологического комплекса CardioLab Version 6.0 (Pruka Engeneering, Inc). Для диагностической стимуляции использовали электростимулятор Micropace (США). Диагностический и аблационный катетеры доставлялись в сердце через транссептальную пункцию, которая выполнялась под рентген или внутрисердечным ЭХО- контролем.

2.4 Методики статистического анализа

Статистическая обработка результатов исследования обрабатывались в программной среде Statistica 12.6 (TIBCO Software). На этапе пред-аналитики выполнялась проверка распределений методом Шапиро—Уилка и элиминировались выбросы по критерию Граббса. Нормально распределённые переменные описывались как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, ненормальные — в виде медианы с интерквартильным размахом. Для сравнения независимых групп применялся двусторонний t-тест Стьюдента или

непараметрический критерий Манна—Уитни, множественные сравнения внутри параметрических наборов выполнялись через дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони. Категориальные признаки анализировались методом χ^2 либо точным критерием Фишера; при необходимости оценивались стандартизованные остатки. Независимые предикторы рецидива фибрилляции выявлялись посредством пропорциональной регрессии Кокса, а безрецидивная выживаемость визуализировалась кривыми Каплана—Майера с последующей проверкой лог-ранговым тестом. Для многочисленных метрик вариабельности ритма предусматривался контроль ложных открытий по процедуре Бенджамини—Хохберга ($FDR < 0,05$). Критический уровень статистической значимости во всех анализах устанавливался на уровне $p < 0,05$.

Таким образом, для решения поставленных задач проведено тщательное кардиологическое и электрофизиологическое обследование 110 пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Симптомность аритмии, отсутствие эффекта медикаментозной терапии и риск развития осложнений (ХСН, ТЭ) явились показаниями к интервенционному лечению ФП.

ГЛАВА 3

Доклинический этап

3.1 Результаты гистологического исследования

При детальном морфологическом и гистологическом исследовании 5 сердец, в области так называемой «ridge»-зоны, расположенной между ушком левого предсердия и устьем левой верхней лёгочной вены (ЛВЛВ), было выявлено наличие нервного тяжа (НТ), соответствующего зоне впадения левого блуждающего нерва. Этот нервный элемент, будучи связан с сердцем через рудимент левой верхней полой вены — связку Маршалла, содержащую вену Маршалла (также известную как косая вена левого предсердия), сливался с группой ганглионарных сплетений по всему своему ходу. Таким образом, формируется морфологическая и функциональная связь между левым блуждающим нервом и структурами левого предсердия, включая упомянутую связку Маршалла (рис. 9) [91].

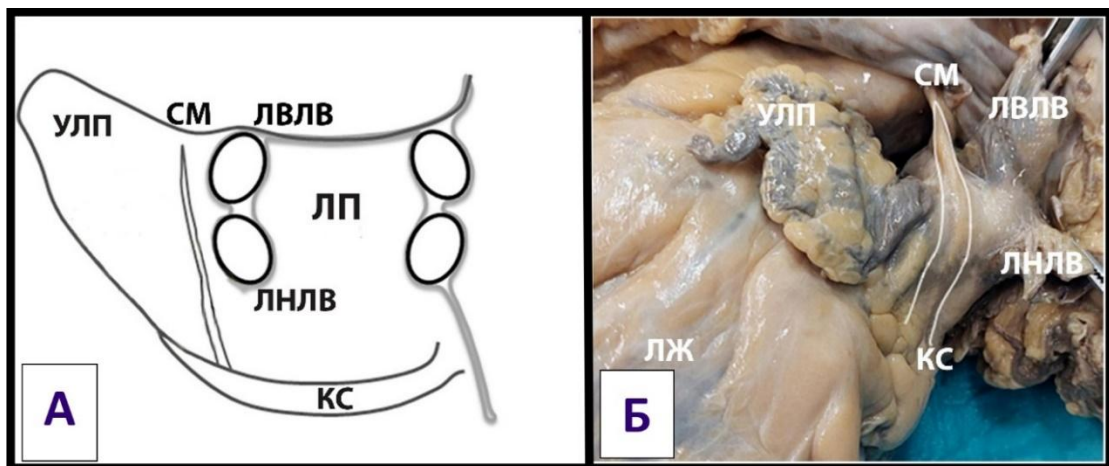


Рисунок 9 — Анатомическое расположение сосудов левого предсердия. (А) Схематическое изображение. (Б) Анатомический препарат сердца. ЛП — левое предсердие, УЛП — ушко лавового предсердия, СМ — связка Маршелла, ЛВЛВ — левая верхняя легочная вена, ЛНЛВ — левая нижняя легочная вена. *Источник: адаптировано из Langmuir SJJ [80].*

Полученные данные согласуются с классическим описанием Chen P-S и соавторов [92, 93], подтвердивших наличие множества мелких вегетативных

волокон гистохимически (рис. 10). По всему пути НТ большое количество мелких ветвлений, образуют тонко-разветвлённую сеть, соединяющие магистрально ГС всего предсердия.

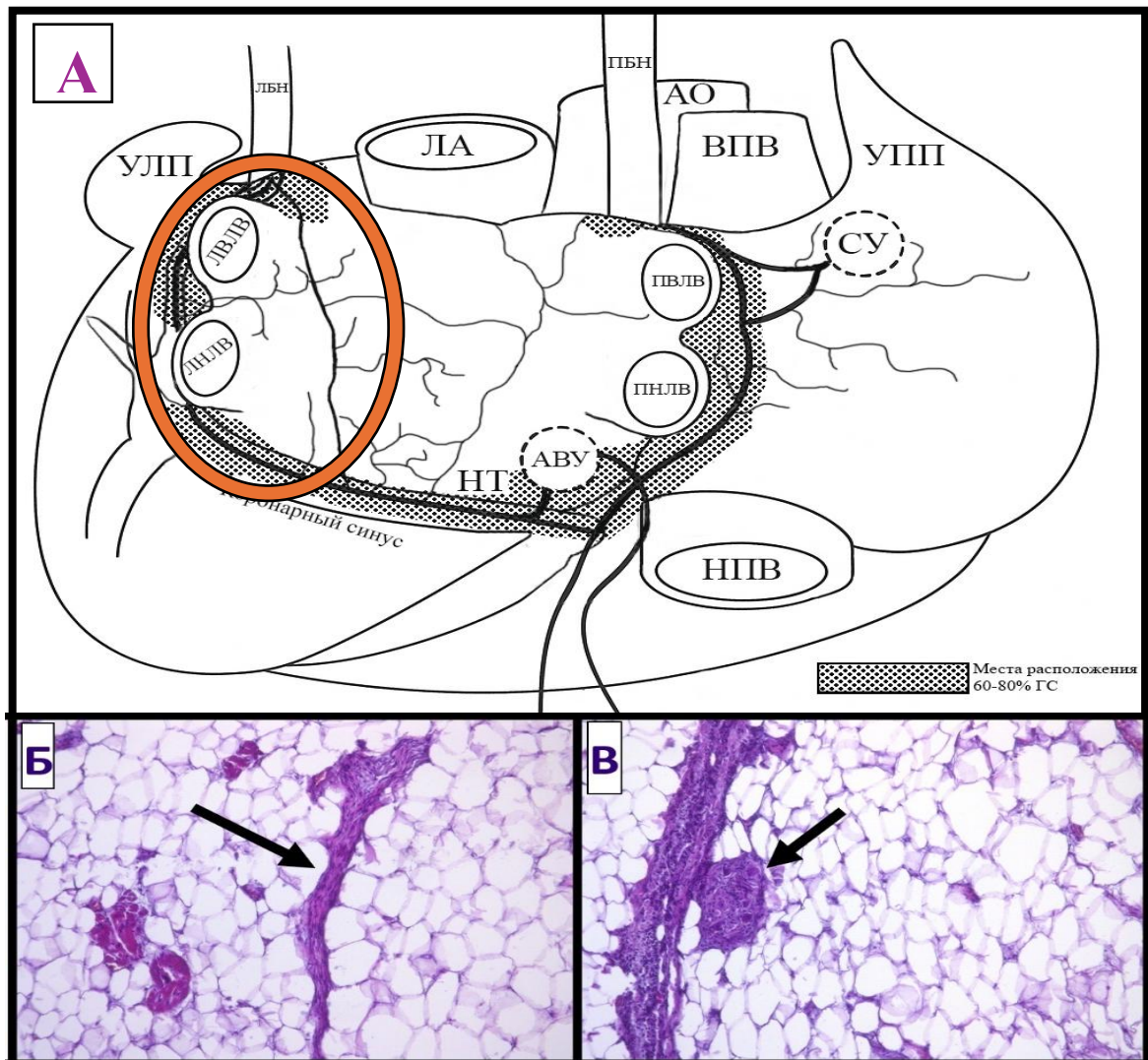


Рисунок 10 — Миокард с перикардальной жировой клетчаткой в области «Ridge» (микрофотографии). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$. (А) Схема области изъятия микропрепаратов (выделена овалом) (схема расположения мелких ветвей изображена упрощенно), штрихом обозначена область залегания ГС: УЛП – ушко левого предсердия, УПП – ушко правого предсердия, ЛБН – левый блуждающий нерв, ПБН – правый блуждающий нерв, ЛА – легочная артерия, АО – аорта, ВПВ – верхняя полая вена, СУ – синусовый узел, НПВ – нижняя полая вена, ЛВЛВ – левая верхняя легочная вена, ЛНЛВ – левая нижняя легочная вена, ПВЛВ – правая верхняя легочная вена, ПНЛВ – правая нижняя легочная вена, АВУ – атриовентрикулярный узел, НТ – нервный тяж. (Б) Продольное сечение правого блуждающего нерва в области впадения в миокард (указано стрелкой). (В) Ганглионарные группы расположенные по направлению хода нервной ткани (указано стрелкой).

Анализ препаратов показал, что нервный тяж (НТ), образованный слиянием волокон правого блуждающего нерва (ПБН) и ганглионарных структур, в рассматриваемой области имеет весьма извилистый ход. По мере его продвижения от связки Маршалла он то сближается с миокардом, то отходит в сторону перикарда, формируя при этом сложный пространственный рисунок. Подобная неоднородность расположения НТ была характерна для всех исследованных образцов человеческих сердец (рис. 11). Данная морфологическая особенность затрудняет определение оптимального места доступа к ганглионарным скоплениям с эндокардиальной поверхности — важный аспект для целенаправленной интервенции или избирательной нейромодуляции в рамках хирургического или катетерного вмешательства.

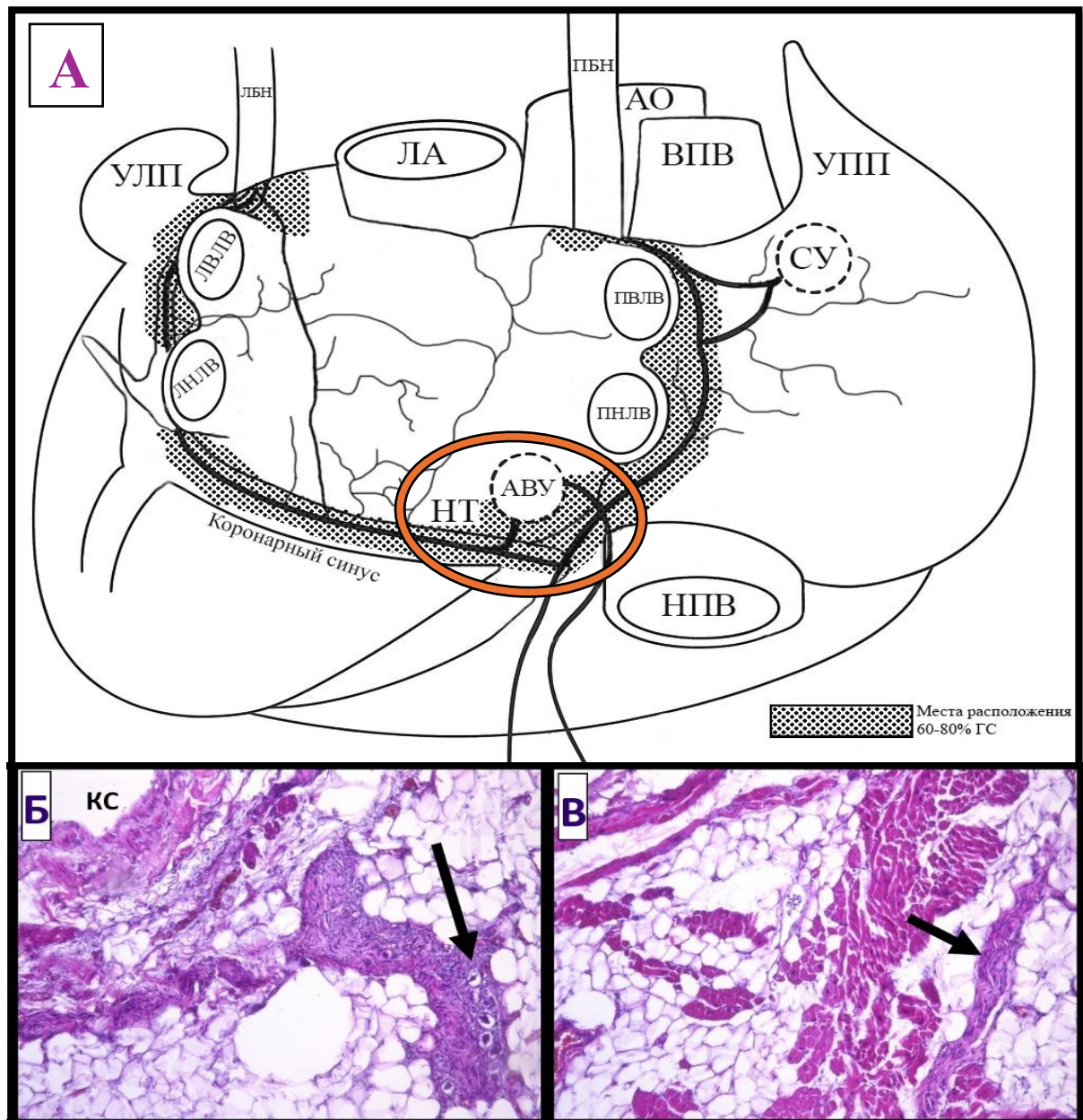


Рисунок 11 — Фрагменты стенки миокарда левого предсердия в области коронарного синуса (КС) (микрофотографии). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$. (А) Схема области изъятия микропрепаратов (выделена овалом) (схема расположения мелких ветвей изображена упрощенно), штрихом обозначена область залегания ГС: УЛП – ушко левого предсердия, УПП – ушко правого предсердия, ЛБН – левый блуждающий нерв, ПБН – правый блуждающий нерв, ЛА – легочная артерия, АО – аорта, ВПВ – верхняя полая вена, СУ – синусовый узел, НПВ – нижняя полая вена, ЛВЛВ – левая верхняя легочная вена, ЛНЛВ – левая нижняя легочная вена, ПВЛВ – правая верхняя легочная вена, ПНЛВ – правая нижняя легочная вена, АВУ – атриовентрикулярный узел, НТ – нервный тяж. (Б) В эпикарде и миокарде стенки предсердия в области коронарного синуса определяются нервный тяж (указан стрелкой) значительно превышающий нервные волокна в стенках как левого, так и правого предсердий. (В) Фрагмент нервного волокна (указан стрелкой).

Особый интерес представляет зона у устья коронарного синуса, где во всех исследованных препаратах нервный тяж приобретает второе направление. В отличие от других ответвлений, этот «второй ход» по своим морфологическим характеристикам одинаков с проксимальными сегментами НТ. Одно из направлений тяжа, проникая через межпредсердную перегородку в области устья коронарного синуса и направляется к атриовентрикулярному узлу (АВ-узлу) (рис. 12). Данная зона фактически функционирует как «шунт» для преобладающей части вегетативных волокон, направляющихся к атриовентрикулярному узлу. Такое расположение объясняет, почему вмешательства в этой области — будь то точечная кардионейроабляция или доступ во время открытой операции — способны модифицировать атриовентрикулярную задержку и координацию предсердно-желудочковой проводимости.

В то же время второй путь направлен в сторону правого предсердия, далее к межпредсердной борозде и поднимается вверх, достигая борозды Waterstone [94, 95].

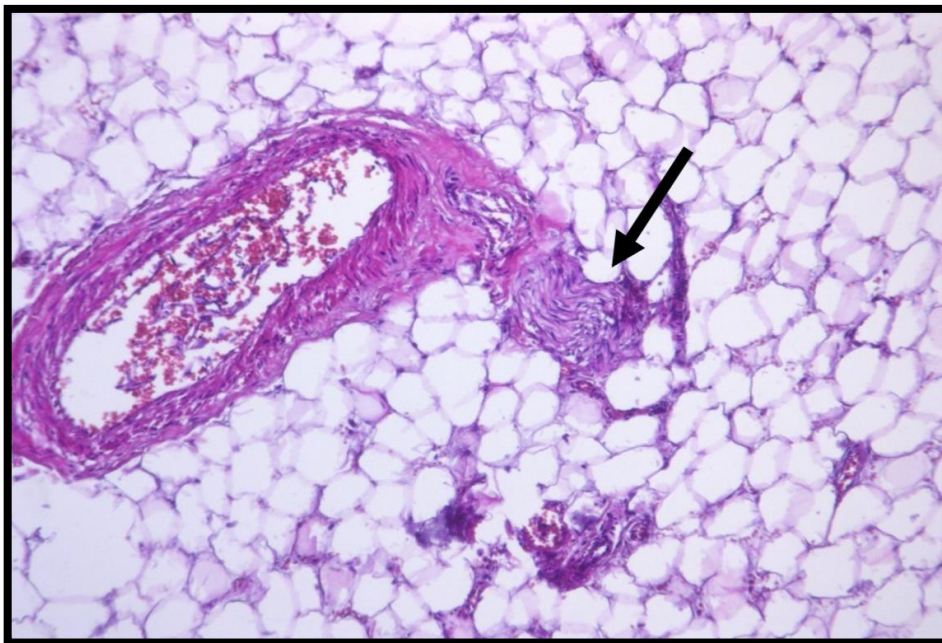


Рисунок 12 — Фрагмент стенки правого предсердия в области устья коронарного синуса (микрофотография). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$. Стрелкой указан продолжение нервного тяжа со стороны правого предсердия.

В области борозды Waterstone (межпредсердная борозда) наблюдается слияние продолжений левого нервного пучка с ответвлениями правого блуждающего нерва, что указывает на сложную анатомическую и функциональную взаимосвязь двух систем иннервации предсердий. Однако определить точную точку их объединения на данном этапе крайне затруднительно.

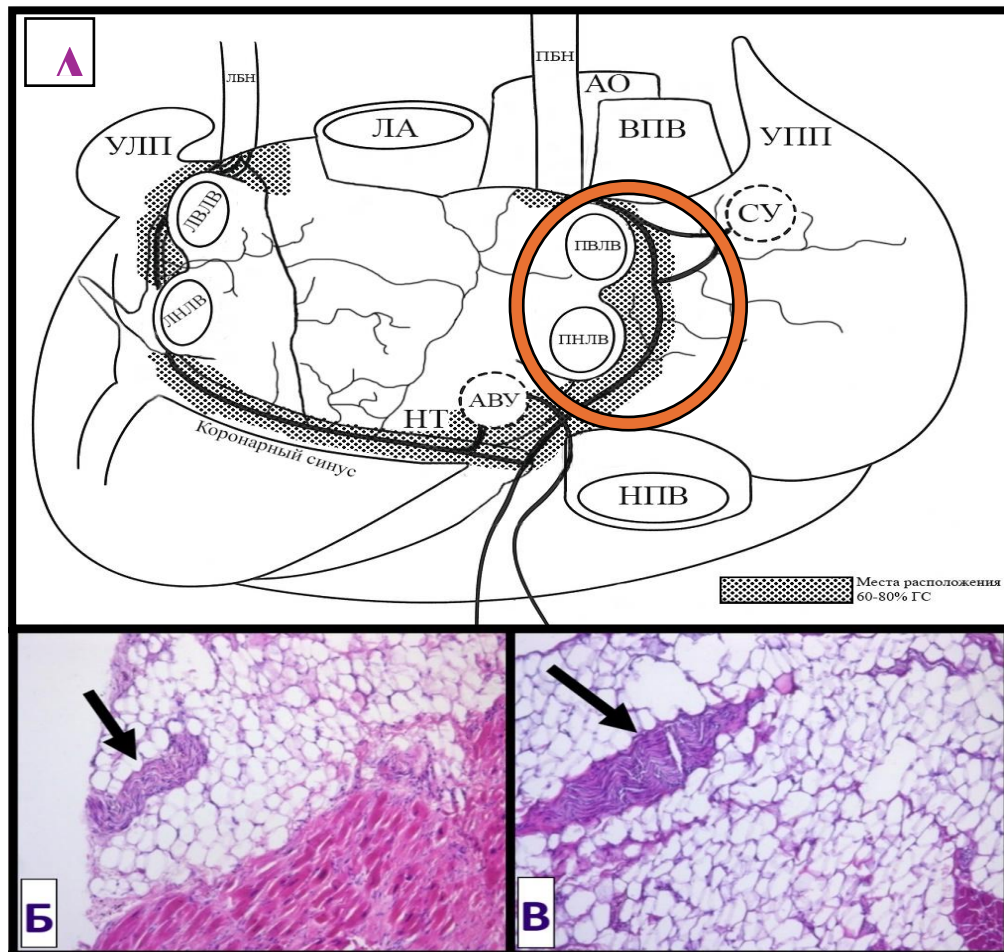


Рисунок 13 — Фрагменты миокарда в межпредсердной борозде (микрофотографии). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$. (А) Схема области изъятия микропрепаратов (выделена овалом) (схема расположения мелких ветвей изображена упрощенно), штрихом обозначена область залегания ГС: УЛП – ушко левого предсердия, УПП – ушко правого предсердия, ЛБН – левый блуждающий нерв, ПБН – правый блуждающий нерв, ЛА – легочная артерия, АО – аорта, ВПВ – верхняя полая вена, СУ – синусовый узел, НПВ – нижняя полая вена, ЛВЛВ – левая верхняя легочная вена, ЛНЛВ – левая нижняя легочная вена, ПВЛВ – правая верхняя легочная вена, ПНЛВ – правая нижняя легочная вена, АВУ – атриовентрикулярный узел, НТ – нервный тяж. (Б) Нервный тяж, продолжающий правый блуждающий нерв (указано стрелкой). (В) Место соединения правого и левого нервных тяжей в области межпредсердной борозде (указано стрелкой), соответствующей проекциям на ВПВ со стороны правого предсердия и переднюю стенку правой верхней легочной вены.

Предполагается, что зона их функционального пересечения в борозде Waterstone проецируется со стороны правого предсердия на несколько ключевых ориентиров: устье верхней полой вены, межпредсердную перегородку (включая область овальной ямки), а также доходит до устья коронарного синуса (рисунок 14)

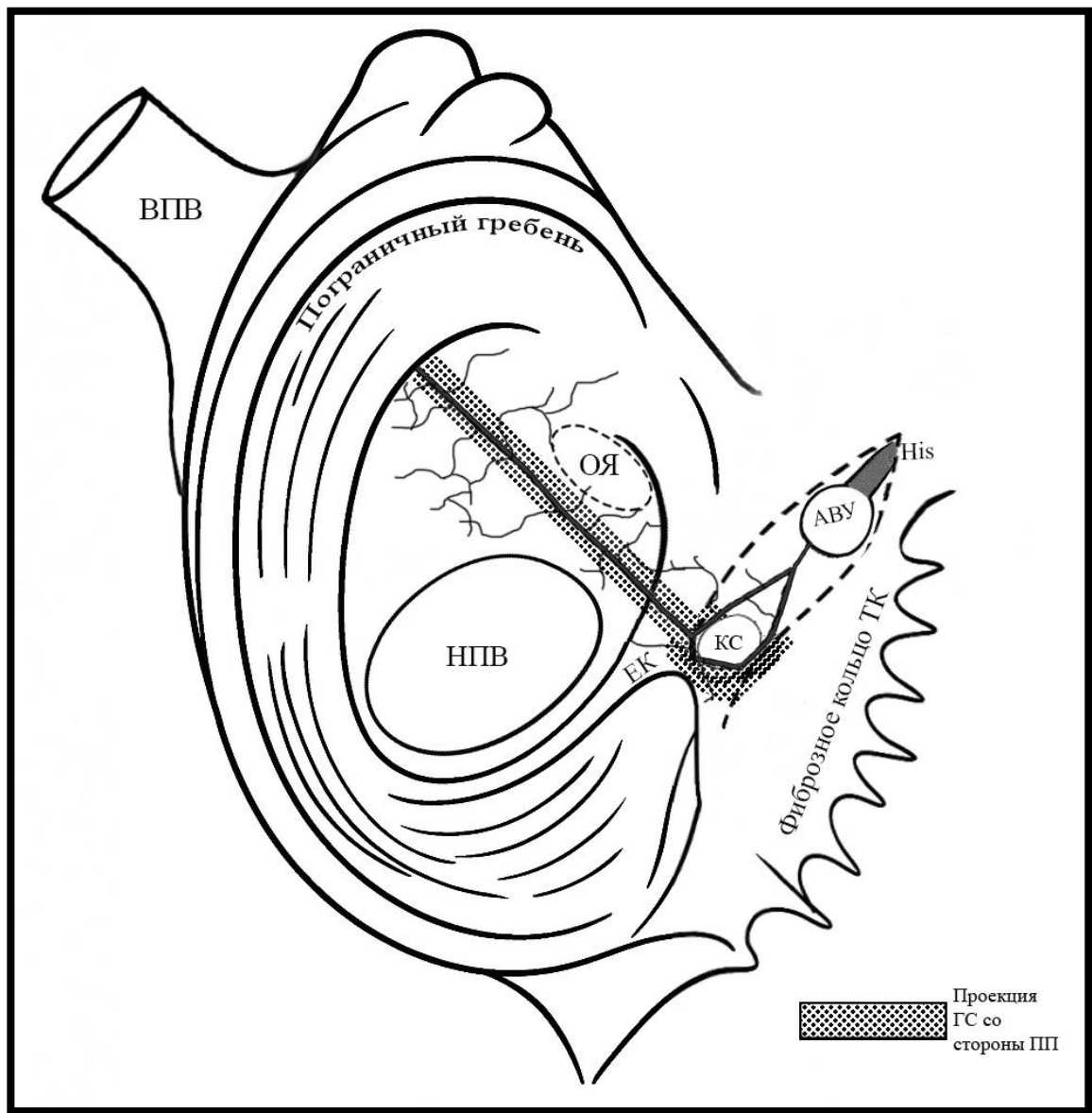


Рисунок 14 — Схема проекции крупных нервных волокон со стороны правого предсердия (ПП) (схема расположения мелких ветвей изображена упрощенно), штрихом обозначена область залегания ГС: ВПВ — верхняя полая вена, ОЯ — овальная ямка, АВУ — атриовентрикулярный узел, НС — пучок Гиса, КС — коронарный синус, ТК — трехстворчатый клапан, НПВ — нижняя полая вена, ЕК — евстахиев клапан.

Со стороны левого предсердия межпредсердная борозда (Waterston's groove) проецируется медиальнее передней поверхности антральной части правых лёгочных вен: она продолжается вдоль межпредсердной перегородке и частично захватывает антральный сегмент нижней правой лёгочной вены. Наш анализ срезов тканей предсердий, выполненный у всех исследованных сердец, показал, что у 100% препаратов около 30–40% совокупного объёма ганглионарной ткани концентрируется именно в зоне Waterston. Ещё 30–40% ганглиев, формируя практически непрерывную цепь, располагается от *ridge*-участка (между ушком ЛП и устьем ЛВЛВ) до устья коронарного синуса [96].

Данные проекции ГС не являются безусловными местами для аблации, а обозначением областей начала электрофизиологического поиска. Оставшиеся примерно 20-40% ганглиев диффузно распределены по всей площади предсердий. По причине их малого калибра, неспецифичности расположения – унифицировать «паттерн» локализации не представляется невозможным.

Исходя из описанного морфологического расположения сформированы основные положения протокола КНА: со стороны левого предсердия аблационные аппликации охватывают полностью зону Waterston, цепь *ridge* - коронарный синус и смежные участки межпредсердной перегородки. С правой стороны воздействия ограничены областью от устья коронарного синуса до проекции передней стенки правой верхней лёгочной вены (ПВЛВ). Необходимо отметить, что блуждающий нерв проходит к заднемедиальной стенке верхней поллой вены (ВПВ), поэтому аппликации на уровне ВПВ дают выраженный острый вегетативный эффект; однако, спустя 8–12 недель парасимпатическая активность в этой зоне восстанавливается, а сама процедура сопряжена с серьёзными рисками.

Указанные особенности строения и взаимосвязей нервных структур требуют дальнейшего изучения для полноты понимания их функционального значения. Недостаточно данных о точных механизмах взаимодействия левых и правых блуждающих нервов в борозде Waterstone и о роли нервных тяжёлых образных структур в модуляции ритмической активности предсердий. Требуются дополнительные исследования, в том числе гистохимические и нейрофизиологические, для уточнения функциональной значимости выявленных анатомических соединений, их влияния на формирование очагов эктопической активности, а также для понимания потенциального клинического значения при аритмиях и планировании интервенционных процедур.

ГЛАВА 4

Клинический этап

4.1 Интраоперационный этап:

Операции выполнялись в сознании, после предварительной премедикации. Через правый бедренный венозный доступ в полость правого предсердия вводились диагностические катетеры для проведения базового электрофизиологического исследования (ЭФИ). Также, для функциональной верификации парасимпатической иннервации, использовалась методика оценки ответа на стимуляцию блуждающего нерва: диагностический электрод позиционировали во внутреннюю яремную вену на уровне foramen jugulare - зоны выхода блуждающего нерва из черепной полости (рисунок 15).

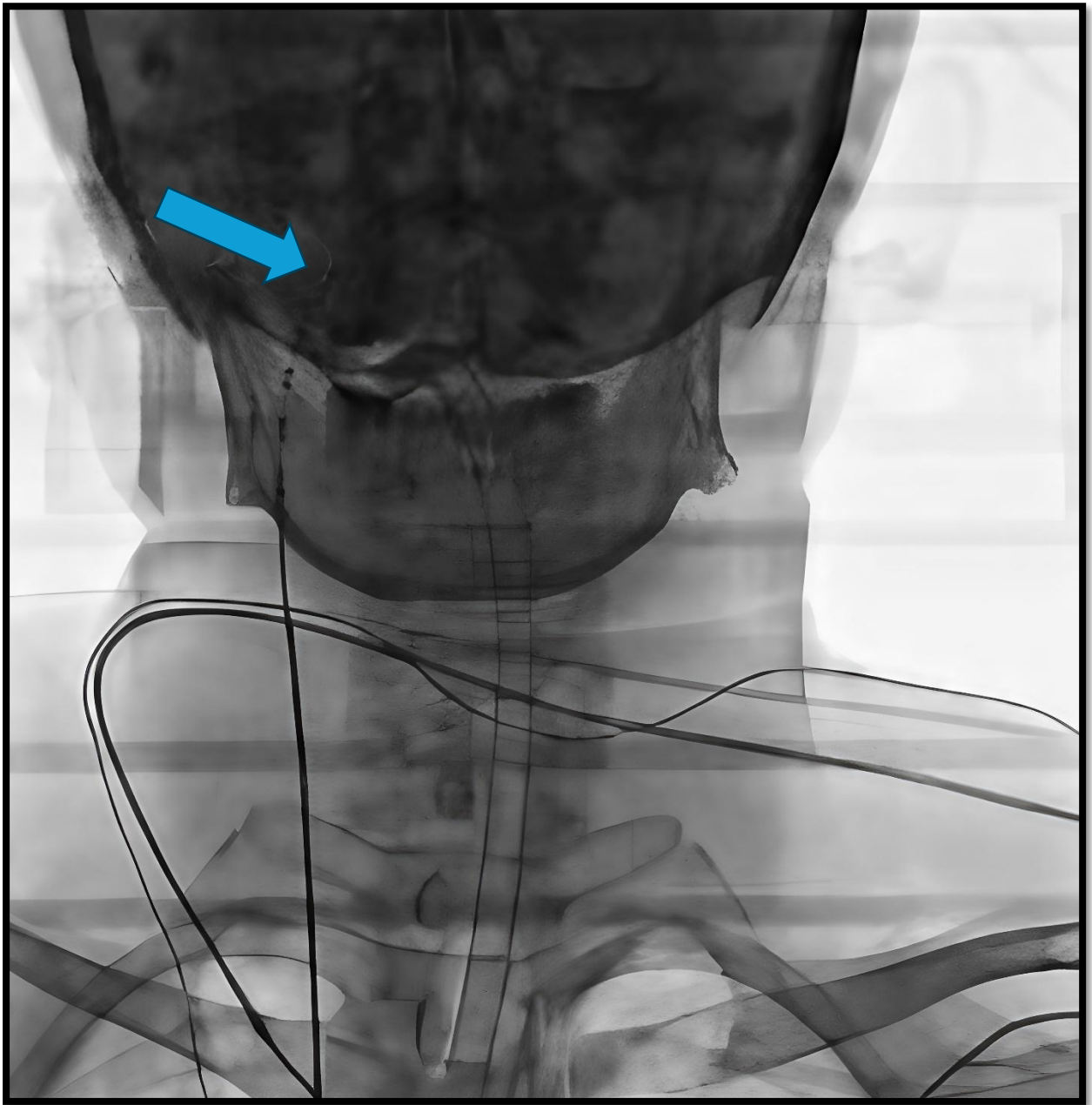


Рисунок 15 — Рентгеновское изображение позиции электрода при стимулировании блуждающего нерва

Предварительно пациент вводится в медикаментозный сон. Параметры стимуляции: 20 Гц, 12 В, 10 мс; такое воздействие провоцировало резкое усиление парасимпатического влияния и, как следствие, кратковременную асистолию или выраженная брадикардия, что фиксировалось на ЭКГ и служило функциональным ориентиром (рисунок 16).

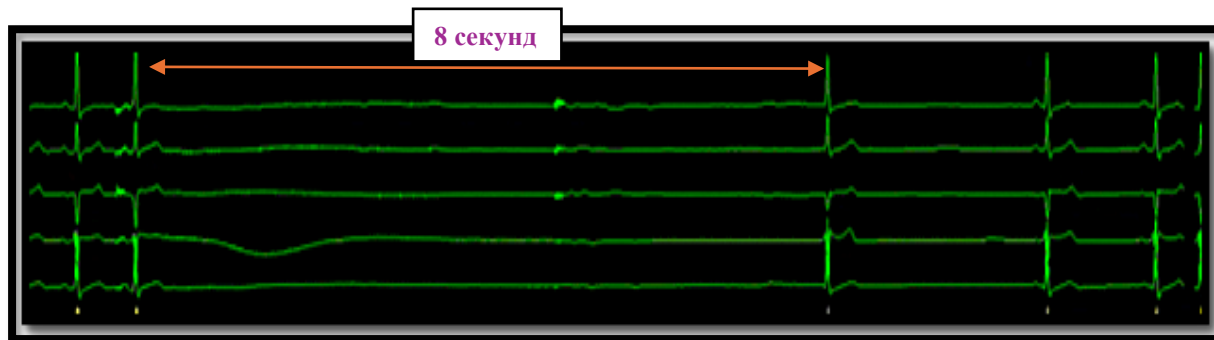


Рисунок 16 — ЭКГ запись асистолии возникшей на фоне стимуляции блуждающего нерва

Затем под флюороскопическим контролем осуществлялась одиночная транссептальная пункция. В ЛП вводился навигационный электрод для выполнения высокоплотного картирования с целью построения анатомической и биполярной карты. После построения высокоплотной биполярной карты электрод позиционируется в анатомические зоны залегания ГС для более прицельного картирования локусов фрагментированных потенциалов. Их идентификация основывается на наличии нескольких фаз потенциала при настройках фильтра 200–500 Гц. Такие зоны топографически совпадают с участками, где обычно наблюдается максимальная концентрация ГС. Зоны интереса аннотировались метками. Несмотря на то, что ГС располагаются в близи антральной части, что может привести к частично денервации при стандартном протоколе антральной изоляции, данные показывают, что основной массив автономной ткани залегает в стороне от типичных мест воздействий при ИЛВ и большая часть эффектов депарасимпатизации при протоколе носит транзиторный характер (рисунок 17).

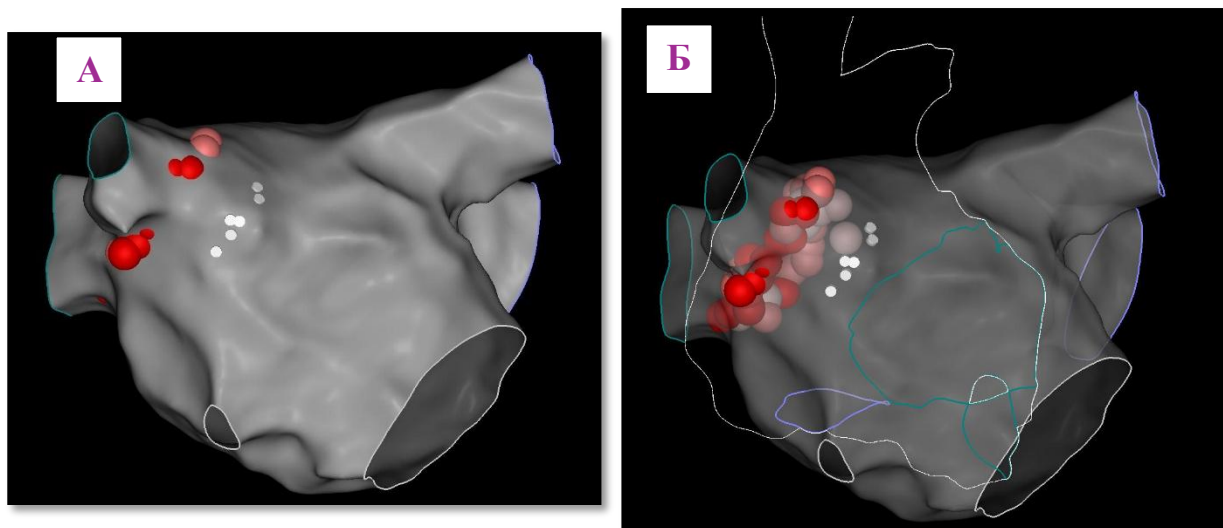


Рисунок 17 — Анатомическая карта мест воздействий при антральной изоляции ПЛВ (красные метки) и целевых мест активности ГС (белые метки): (А) - проекция передне-задняя (Anterior-posterior). (Б) проекция передне-задняя (Anterior-posterior), прозрачность ЛП 10%, прозрачность ПП – 100%

Абляция выполнялась с помощью катетера с открытым ирригационным контуром и датчиком давления. Путём серии точечных радиочастотных (РЧ) воздействий формировались непрерывные линии, изолирующие антральную часть правых и левых ЛВ на расстоянии примерно 4–5 мм от их анатомических устьев. Радиочастотное воздействие осуществлялось при температуре 35–45 °С и мощности 40–45 Вт, со скоростью орошения 17 мл/мин, с индексом воздействия от 400 ус.ед. (воздействия в области задней стенки) до 550 ус.ед. (область «Ridge», воздействия в области расположения ГС).

Для верификации изоляции в каждой аблационной точке на циркулярной линии (окружающей изолированные правые и левые ЛВ) регистрировался локальный биполярный сигнал. Отсутствие электрической активности в данной точке определялось по снижению амплитуды биполярного предсердного сигнала до $\leq 0,1$ мВ, что расценивалось как достижение изоэлектрической линии. Конечной целью абляции являлось подтверждение блока как входа (ЛП → ЛВ), так и выхода (ЛВ → ЛП) импульса, путём стимуляции с референтного и картирующего электродов соответственно.

После проведения антральной изоляции, в группе ИЛВ + КНА дополнительно проводилась обработка ранее отмеченных зон ГС. Биатриальная методика применялась у всех пациентов этой группы: после завершения части протокола в ЛП, те же операции повторяли в правом предсердии. Проводится картирующий электрод для создания биполярной и анатомической карты, отмечаются зоны фрагментированной активности свойственной ГС. Поиск опирается на анатомически-ориентированную, но подтверждённую электрофизиологически локализацию ганглионарных сплетений и производится в проекции нанесённых воздействий со стороны ЛП. Затем, картирующий электрод снова заменяется на аблационный для нанесения серии воздействий.

Несмотря на то, что картирование ГС ориентируется прежде всего на анатомические структуры, фактическое положение точек воздействия может варьировать в зависимости от результатов электрофизиологического картирования и особенностей конкретного пациента (рисунок 18).

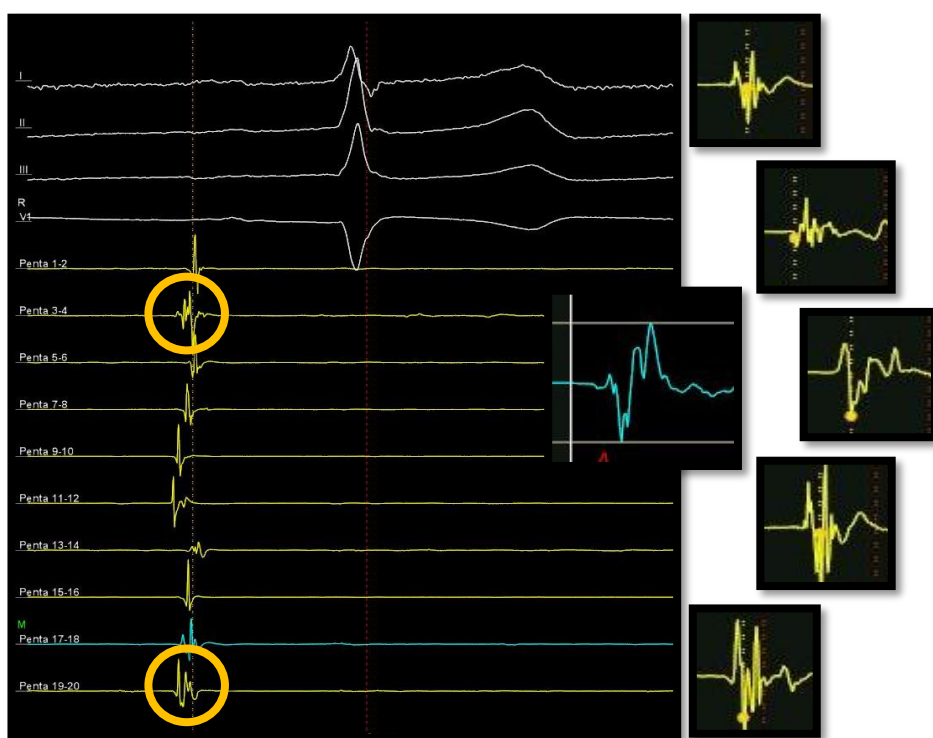


Рисунок 18 — Варианты записи высокочастотных фракционированных потенциалов HAFE в зонах прилегания ГС (высокочастотных фракционированных потенциалов)

Размер зоны абляции одного ГС соответствует трём-четырем последовательным радиочастотным (РЧ) аппликациям (около 0,8–1,0 см), хотя при необходимости эта область может быть расширена (рисунок 19).

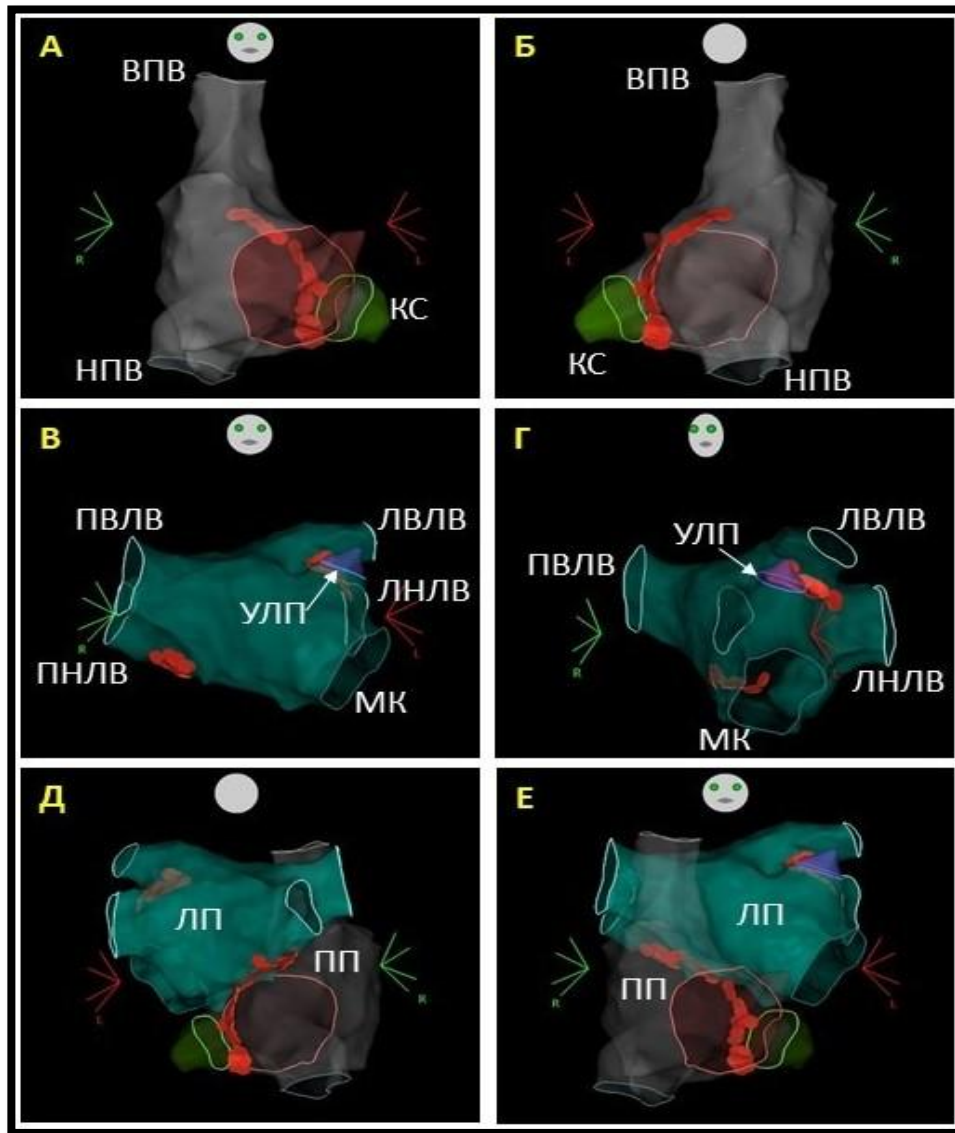
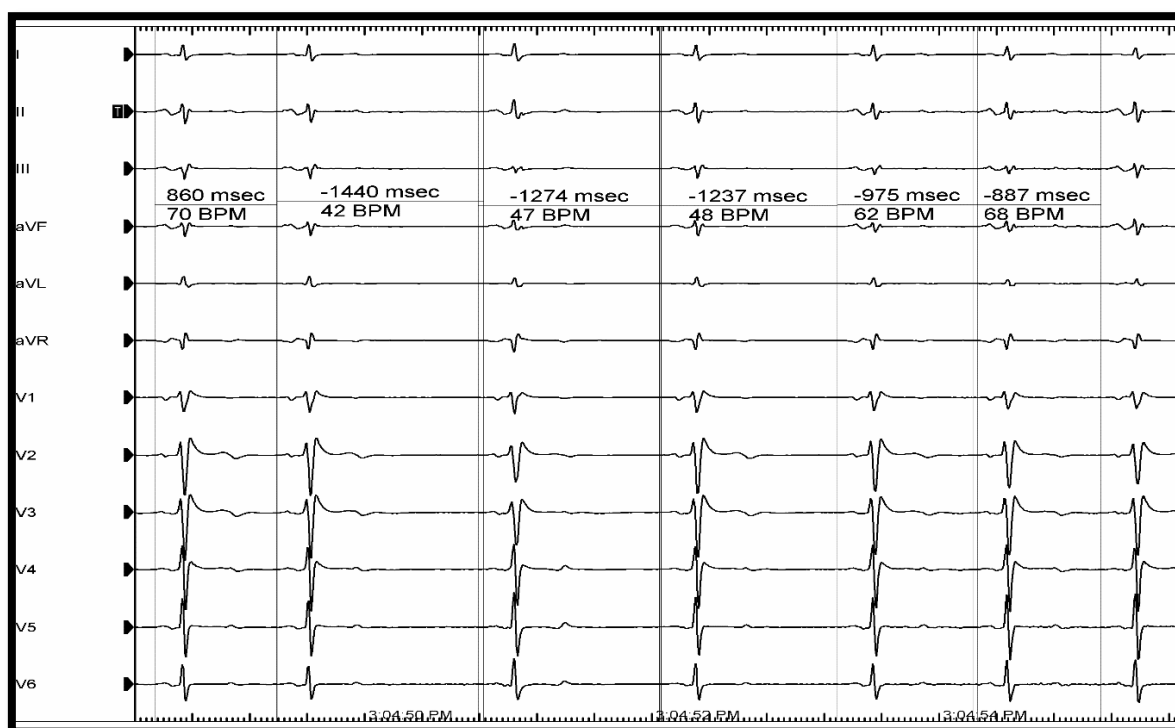


Рисунок 19 — Протокол воздействий в проекции ГС . А – воздействия в проекции межпредсердной борозды (проекция передне-задняя(А-Р)). Б - воздействия в проекции межпредсердной борозды (проекция задне-передняя(Р-А). В - воздействия в проекции места впадения левого блуждающего нерва (ridge) (проекция передне-задняя (А-Р)); Г – воздействия в проекции места впадения левого блуждающего нерва (ridge) (левая косая проекция (LAO 45 гр.)). Д – анатомическая реконструкция двух предсердий, область обработки межпредсердной борозды (проекция заднее-передняя (Р-А)), Е - анатомическая реконструкция двух предсердий, область обработки межпредсердной борозды (проекция передне-задняя (А-Р)). Обозначения на рисунках: ВПВ – верхняя полая вена, КС – коронарный синус, ЛП – левое предсердие, ЛВЛВ – левая верхняя легочная вена, ЛНЛВ – левая нижняя легочная вена, МК – фиброзное кольцо митрального клапана, НПВ – нижняя полая вена, ПВЛВ – правая верхняя легочная вена, ПНЛВ – правая нижняя легочная вена, ПП – правое предсердие, УЛП – ушко левого предсердия.

Пациентам, у которых в анамнезе было зафиксировано типичное трепетание предсердий, выполнялась абляция каво-трикуспидального перешейка.

По завершению всех воздействий повторно проводилось ЭФИ. Для оценки полноты и эффективности денервации проводили повторную стимуляцию блуждающего нерва и атропиновую пробу до (не менее чем за 12 часов до операции) и после КНА (интраоперационно). Если в группе КНА отсутствовала ожидаемая акселерация ритма (рисунок 20), наносили дополнительные радиочастотные воздействия и повторяли тест. У пациентов группы изоляции лёгочных вен, у которых не наблюдалось реакции на введённый атропин, исключали из исследования.



Б

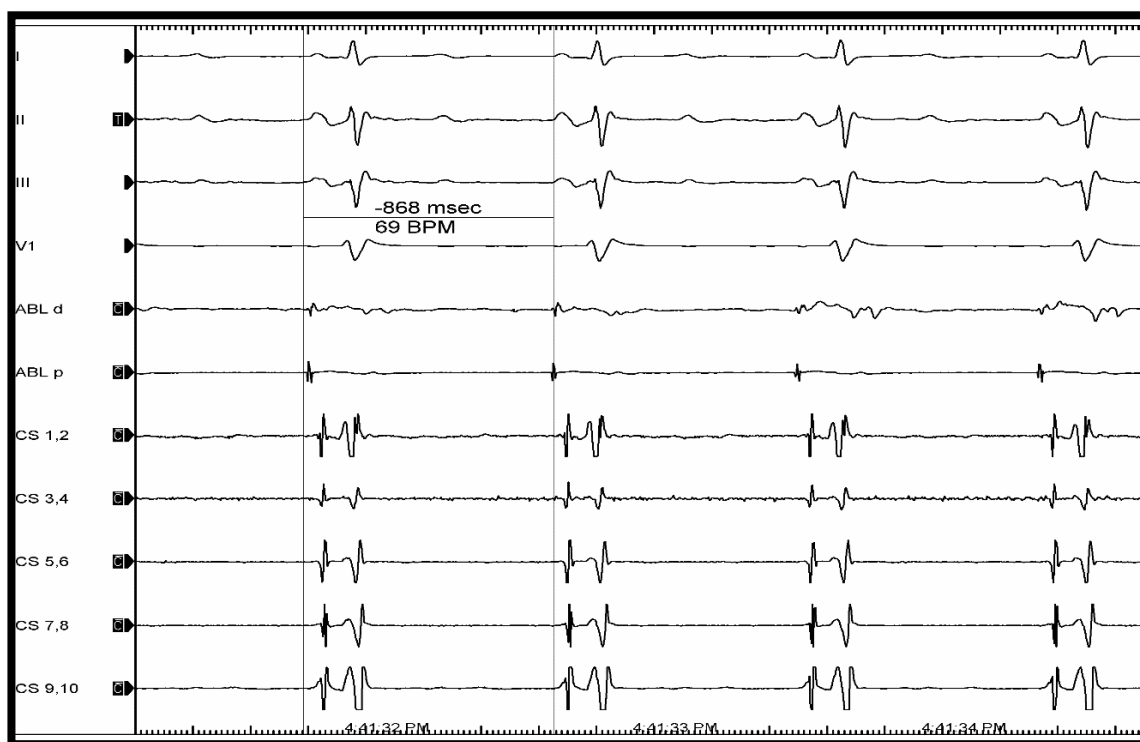


Рисунок 20 — Электрограмма интраоперационного разрешения синусовой аритмии после проведенной КНА. (А) Электрограмма с начала операции, регистрируется выращенная синусовая аритмия. (Б) нивелирование синусовой аритмии

Средняя продолжительность процедуры изоляции лёгочных вен (ИЛВ) в нашей выборке составила 55 ± 27 минут. Среднее время рентгеноскопии при этом не превышало 7 ± 3 минут, что соответствует общепринятым стандартам лучевой нагрузки при подобных вмешательствах. В случае расширенного протокола, включавшего кардионейроабляцию (КНА), средняя продолжительность процедуры возросла до $69,8 \pm 33$ минут, а длительность рентгеноскопии — до 9 ± 2 минут.

Таким образом, добавление КНА пролонгировало вмешательство примерно на 26,9% по сравнению со стандартной изоляцией лёгочных вен. Увеличение времени объясняется как дополнительными этапами картирования

потенциальных зон ганглионарных сплетений, так и необходимостью тщательного контроля за эффективностью денервации. Тем не менее, согласно нашим наблюдениям, расширение операционного протокола не повлекло за собой каких-либо серьёзных осложнений или выраженных технических сложностей.

4.2 Эффекты КНА на электрофизиологические параметры.

Перед вмешательством всем больным выполнено 24-часовое ХМ, основные задачи которого заключались в селективном отборе пациентов с выраженным парасимпатическим тонусом и регистрации параметров в качестве критерия эффективности. Это неизбежно повышает долю лиц с бессимптомными или клинически малозначимыми брадикардиями:

Таблица 8 — Структура пациентов с АВб 1 ст.

	«АВб 1 ст»	Нет «АВб 1 ст»	Индекс Р	Итого
Группа 1 (ИЛВ)	11	42	0.5	53
Группа 2 (ИЛВ+КНА)	9	48	0.5	57
Итого	20	90		110

Таблица 9 — Структура пациентов с ночными паузами >2.0 сек.

	Ночные паузы >2.0 сек	Ночных пауз >2.0 сек	Индекс Р	Итого
Группа 1 (ИЛВ)	16	37	0.87	53
Группа 2 (ИЛВ+КНА)	18	39	0.87	57
Итого	34	76		110

Таблица 10 — Структура пациентов с ночными паузами >2.5 сек.

	Ночные паузы >2.5 сек	Ночных пауз >2.5 сек	Индекс Р	Итого
Группа 1 (ИЛВ)	2	51	0.71	53
Группа 2 (ИЛВ+КНА)	3	54	0.71	57
Итого	5	105		110

В ходе интраоперационного ЭФ-исследования ключевым параметром для оценки безопасности методики выступала динамика изменений параметра эффективного рефрактерного периода желудочков (ЭРПЖ) — параметра, непосредственно связанного с устойчивостью миокарда к жизнеугрожающим нарушениям ритма.

Таблица 11 — Динамика рефрактерного периода желудочков

Параметр	До КНА (мс)	После КНА (мс)	Р
ЭРПЖ	224.67 ± 11.23	227.32 ± 11.67	> 0,05

С целью улучшения восприятия результатов были сформированы следующие визуализации:

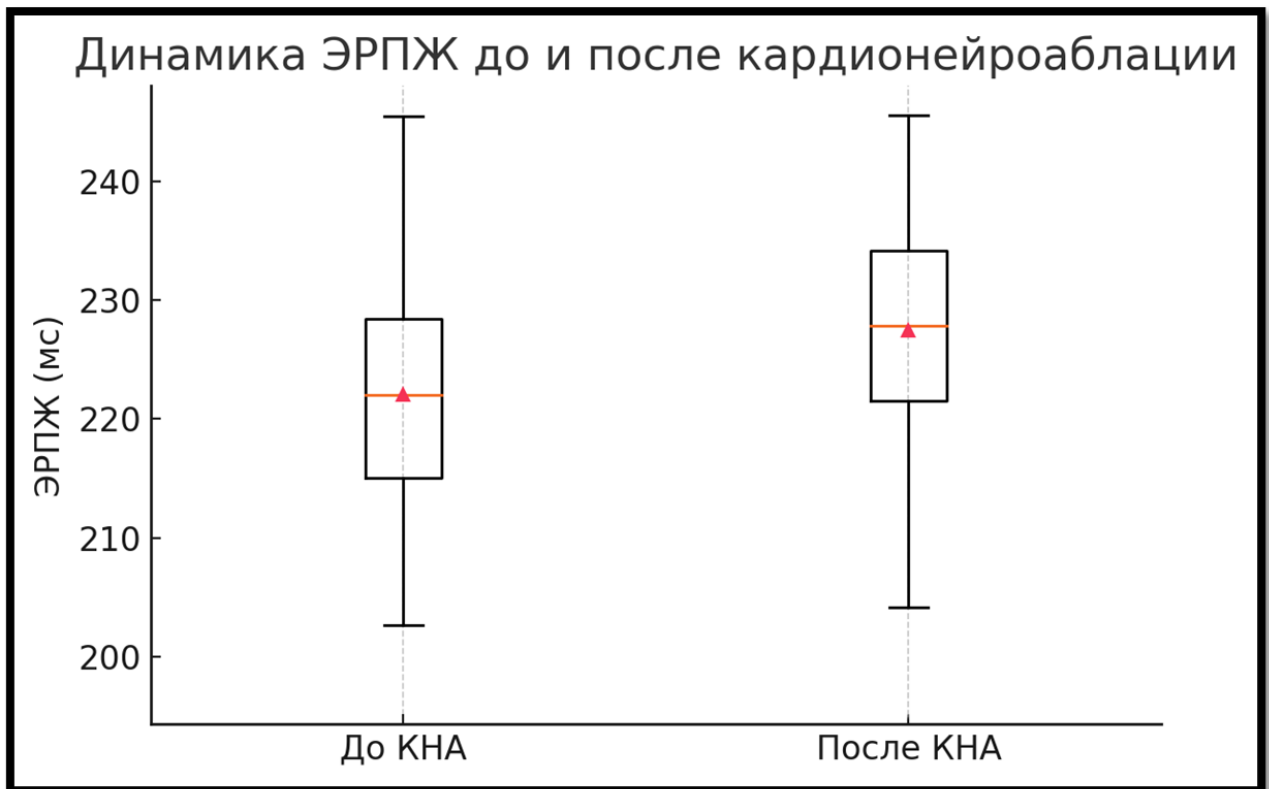


Рисунок 21 — Динамика эффективного рефрактерного периода желудочков (ЭРПЖ) после КНА. Статистический метод – Boxplot.

Статистический метод «Boxplot» показывает, что медианы ЭРПЖ до и после КНА практически совпадают, а межквартильные диапазоны (IQR) значимо перекрываются; «усы» графика тянутся до сходных минимальных и максимальных значений, что указывает на отсутствие систематического сдвига распределения и одинаковую дисперсию групп. Единичные выбросы представлены в обеих выборках, однако их расположение симметрично относительно общих границ IQR, поэтому они не смещают центр распределения.

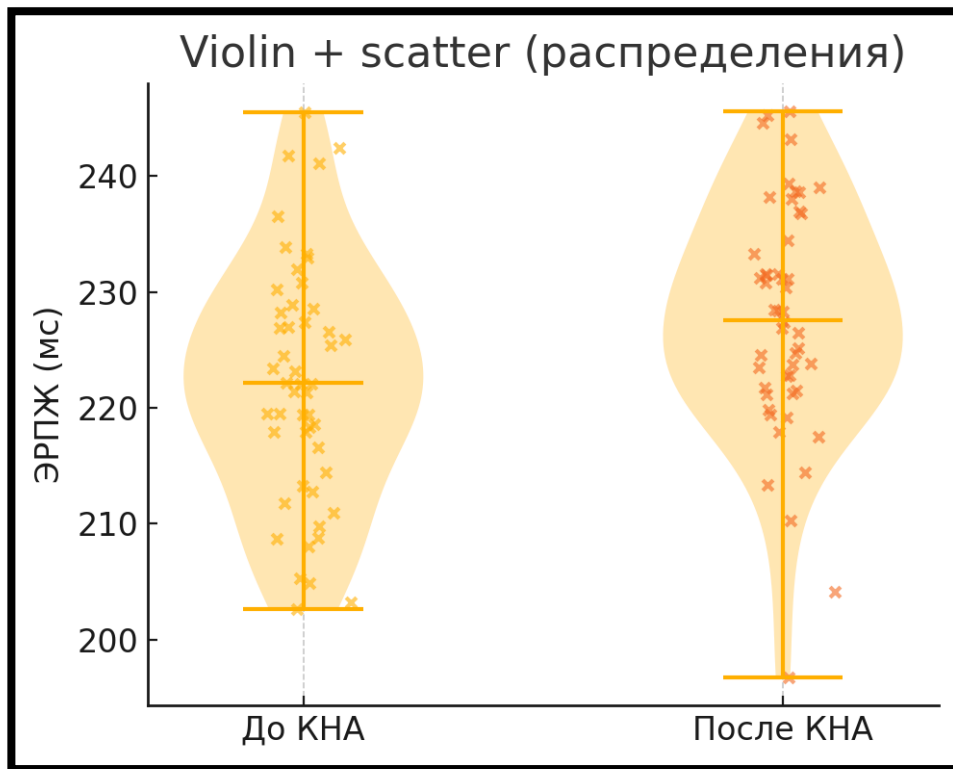


Рисунок 22 — Динамика эффективного рефрактерного периода желудочков (ЭРПЖ) после КА.

Статистический метод диаграммы «Violin + scatter» подтверждает этот вывод: плотности («скрипки») обладают схожей формой и шириной по всей шкале значений, медианные линии практически на одном уровне, а индивидуальные точки (наблюдения пациентов) визуальнo перекрываются. Отсутствие заметного смещения мод и симметричный рисунок точек демонстрируют, что после вмешательства профиль распределения ЭРПЖ не изменился, что согласуется с незначимой статистической разницей между группами.

На основании чего можно заключить что депарасимпатизация предсердий не приводит к изменению рефрактерных характеристик желудочков — потенциального увеличения риска злокачественных аритмий не выявлено.

Нежелательные явления первичной процедуры.

В послеоперационном периоде зарегистрированы только нежизнеугрожающие осложнения: у 4 пациентов (1,3 %) возникли ограниченные подкожные гематомы в области пункции бедренной вены. Все случаи купировались консервативно, без трансфузий и пролонгации госпитализации.

4.3 Периоперационная медикаментозная поддержка.

У всех пациентов тромбоэмболическая профилактика начиналась минимум за четыре недели до вмешательства. Часть пациентов получали варфарин с поддержанием международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–3,0. Остальные новые оральные антикоагулянты в стандартных дозах. Антикоагулянтную терапию продолжали не менее трёх месяцев после процедуры. Дальнейшая тактика определялась индивидуальным риском по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Как отмечалось ранее, антиаритмическая терапия назначалась всем пациентам вне зависимости от дебюта фибрилляций предсердий в раннем послеоперационном периоде, как в экспериментальной, так и в контрольной группах. В частности, кордарон (n = 53; 29,12%), соталол (n = 32; 17,5%) и пропанорм (n = 35; 19,23%) применяли у всех пациентов в течение первых трёх месяцев после вмешательства. Данный подход был направлен на формирование оптимальных условий для обратного ремоделирования предсердий.

Послеоперационное наблюдение включало регулярные визиты с интервалом в три месяца, в ходе которых оценивали клиническое состояние и анализировали результаты. Повторное холтеровское мониторирование проводилось через год после операции. При отсутствии предсердных тахиаритмий в течение трёх месяцев после аблации антикоагулянтная и антиаритмическая терапия отменялась.

Оценку отсутствия рецидивов фибрилляции предсердий осуществляли методом Каплана–Майера. В соответствии с международными рекомендациями,

рецидивом считали любой эпизод предсердной тахикардии (ФП/ТП/ПТ) продолжительностью более 30 секунд, возникший позднее чем через три месяца после оперативного лечения [94,97].

Влияние вмешательств на показатели variability сердечного ритма.

Перед аблацией, на 1-е сутки и через 12 месяцев всем пациентам выполнялось 24-часовое холтеровское мониторирование. Результаты представлены в таблице:

Таблица 12 — Параметры ВРС

Показатель	PVI (n = 52)			PVI + КНА (n = 58)		
	До	Сутки	1 год	До	Сутки	1 год
HR-min, уд/мин	52.1 ± 5.2	54.8 ± 5.8	52.7 ± 5.3	50.5 ± 5.5	59.8 ± 6.5	56.9 ± 6.2
HR-mean, уд/мин	67.1 ± 7.4	73.4 ± 8.5	69.2 ± 7.6	65.8 ± 6.3	85.4 ± 9.1	77.1 ± 7.9
HR-max, уд/мин	114.9 ± 9.8	119.8 ± 10.1	114.8 ± 10.0	121.0 ± 9.4	130.0 ± 11.2	129.0 ± 11.0
SDNN, мс	109.0 ± 24.4	95.9 ± 22.7	102.2 ± 23.0	118.5 ± 18.3	64.2 ± 14.1	84.0 ± 18.1
RMSSD, мс	56.1 ± 18.2	47.0 ± 15.5	51.9 ± 17.0	47.2 ± 15.2	24.0 ± 9.4	31.3 ± 13.2
pNN50, %	9.80 ± 1.24	9.37 ± 1.19	9.73 ± 1.20	9.68 ± 1.13	3.62 ± 0.46	5.46 ± 1.10
VLF, мс ²	2725 ± 1182	2480 ± 1075	2620 ± 1150	3039 ± 941	2473 ± 814	2700 ± 900
LF, мс ²	869 ± 354	921 ± 309	857 ± 340	976 ± 342	1167 ± 278	694 ± 278
HF, мс ²	2127 ± 890	2103 ± 879	2077 ± 880	2380 ± 858	657 ± 403	1257 ± 600
LF/HF	0.41 ± 0.12	0.43 ± 0.12	0.41 ± 0.11	0.41 ± 0.13	1.78 ± 0.25	0.55 ± 0.15
SI, усл. ед.	35.1 ± 7.6	39.9 ± 7.4	35.0 ± 7.5	33.0 ± 7.1	43.2 ± 7.3	28.4 ± 7.0

Для наглядности изменений проведён расчет динамики параметров variability ритма (дельта-показатели) между «сутки после КНА – до операции» и «1 год после КНА – до операции»:

Таблица 13 — Динамика параметров при КНА

Показатель	Δ сутки (%)	P	Δ 1 год (%)	P
HR-min	+18.4	<0.001	+12.7	<0.001
HR-mean	+29.8	<0.001	+17.2	<0.001
HR-max	+7.4	0.001	+7.4	0.003
SDNN	-45.8	<0.001	-29.2	<0.001
RMSSD	-49.2	<0.001	-33.7	<0.001
pNN50	-62.3	<0.001	-43.7	<0.001
VLF	-18.6	<0.001	-11.2	0.002
LF	+19.6	0.012	-28.9	<0.001
HF	-72.4	<0.001	-47.2	<0.001
LF/HF	+333 %	<0.001	+34 %	0.004
SI	+30.9	<0.001	-13.9	0.018

Первым индикатором автономных изменений была частота сердечных сокращений, как наиболее часто оцениваемый параметр тонуса парасимпатической системы.

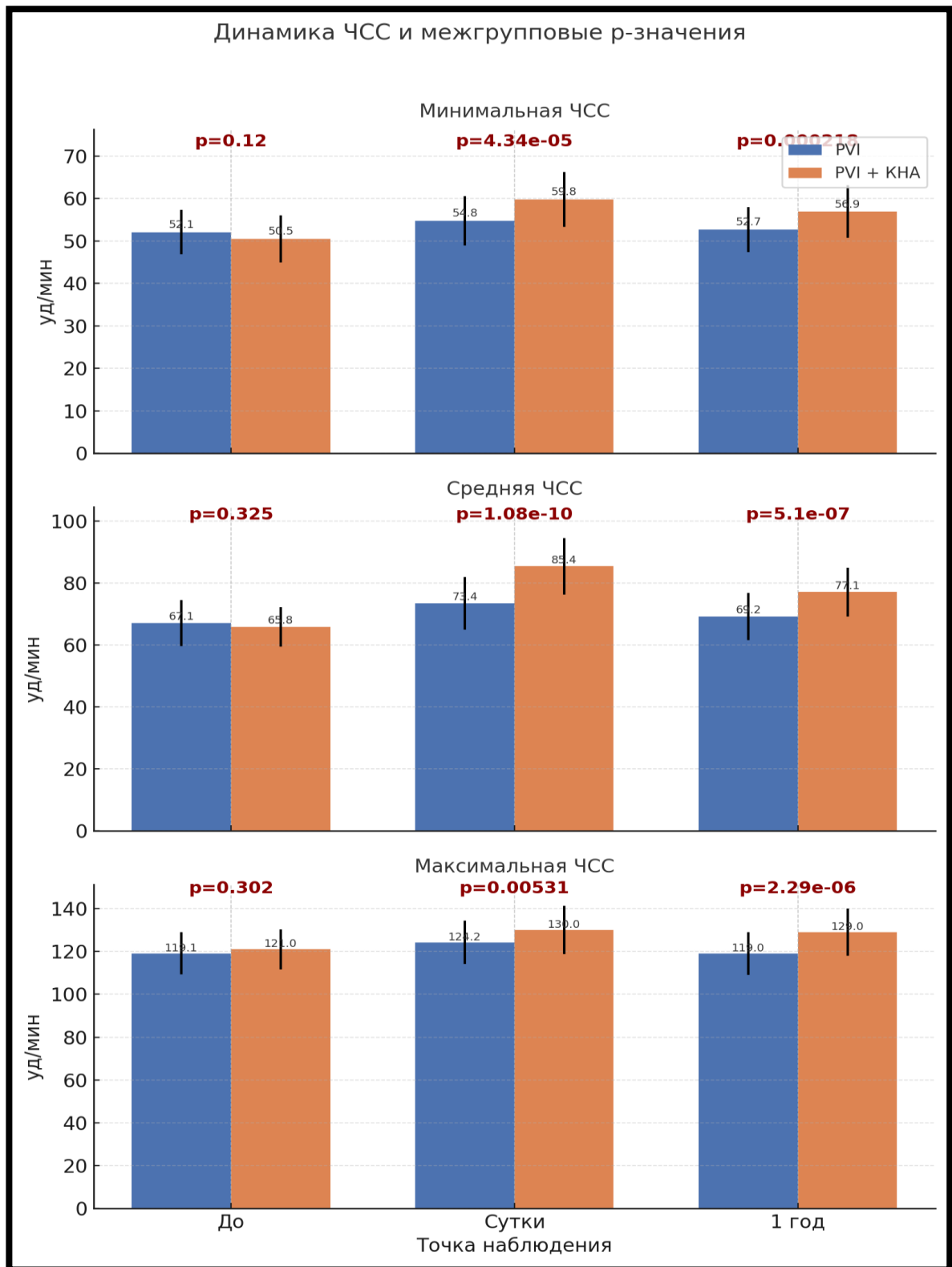


Рисунок 23 — Динамика частоты сердечных сокращений. Представлены минимальная, средняя и максимальная ЧСС в группах PVI (синяя заливка) и PVI + КНА (оранжевая) на трёх этапах наблюдения; над каждым набором столбцов выведено р-значение между группами. Для каждой переменной нанесены средние значения и SD-интервалы (чёрные штих-линии), что позволяет оценить разброс и визуально подтвердить статистические выводы

Минимальная, средняя и максимальная частота сердечных сокращений у обеих когорт на исходном этапе статистически не отличались — р-значения превышали 0,30, что подтверждает сопоставимость групп.

Эффекты КНА ярче всего проявлялся в увеличении среднего (+29.8%) и минимального ЧСС (+18.4%), но эффект акселерации сжигается к году наблюдения (17.2% и +12.7% соответственно).

Таким образом, дополнительная воздействия в области ГС обеспечивает более выраженную и стойкую акселерацию синусового ритма, что косвенно отражает глубину депарасимпатизации. Одновременно с этим, обычная антральная изоляция лёгочных вен тоже снижает вагусное влияние, однако эффект ограничен и со временем сглаживается.

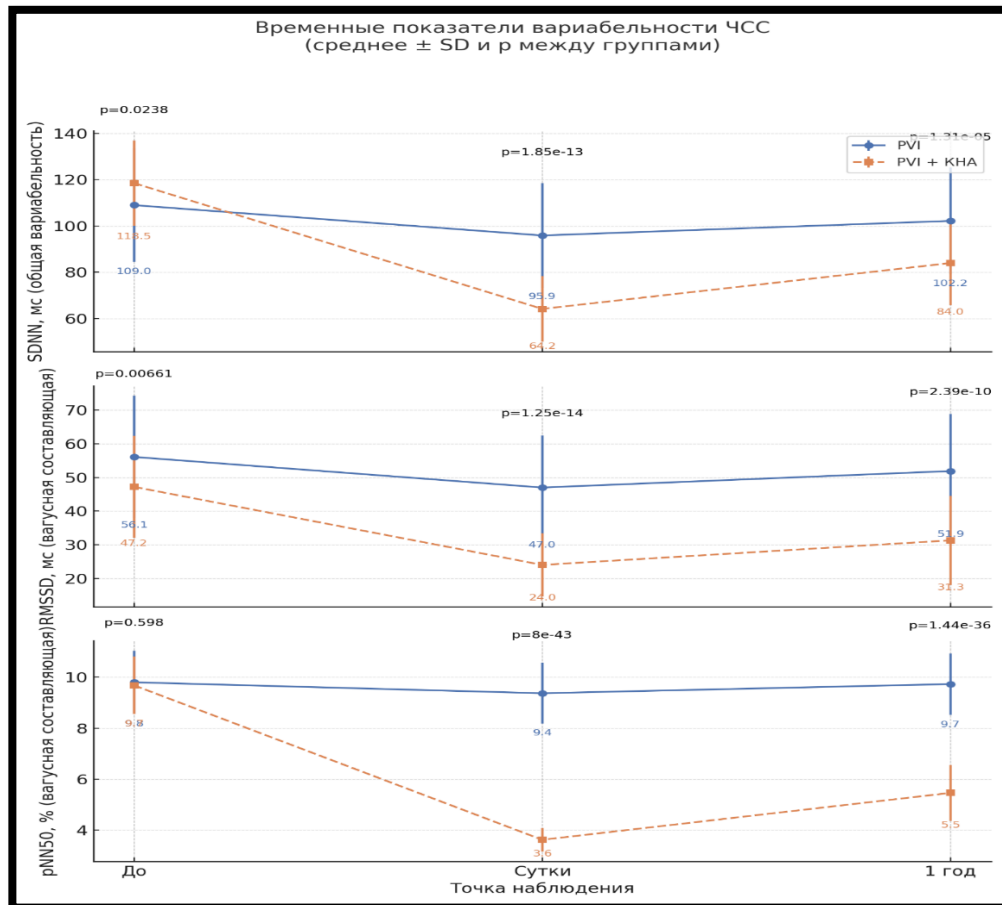


Рисунок 24 — Динамика показателей variability ЧСС. Представлены средние значения $\pm$ SD и р-значения (тест Уэлча) для SDNN, RMSSD и pNN50 в группах PVI и PVI + КНА на трёх этапах наблюдения

Суммарная вариабельность ритма (SDNN) и её вагальная компонента (RMSSD) демонстрировали одинаковое направление изменений: после вмешательства оба индекса резко снижались в обеих когортах, но падение было значительно глубже у пациентов, перенёвших КНА (межгрупповое p -значение $\approx 2 \times 10^{-13}$). К году SDNN частично восстанавливается, достигая в группе ИЛВ практические изначальных значений.

Доля пар последовательных интервалов, отличающихся > 50 мс (pNN50) вела себя аналогично RMSSD: показывает резкое падение в группе с КНА ($p \approx 8 \times 10^{-43}$), с частичным восстановлением через год. В группе PVI динамика была минимальной: $-4,4\%$ в остром периоде и всего $-0,7\%$ через 12 мес, что практически совпадает с исходным уровнем погрешности суточной вариабельности у здоровых лиц. Таким образом, pNN50 подтвердил избирательность вагусного эффекта: изолированная антральная абляция частично затрагивает парасимпатические пути, однако степень депарасимпатизации существенно ниже, чем при целевой КНА.

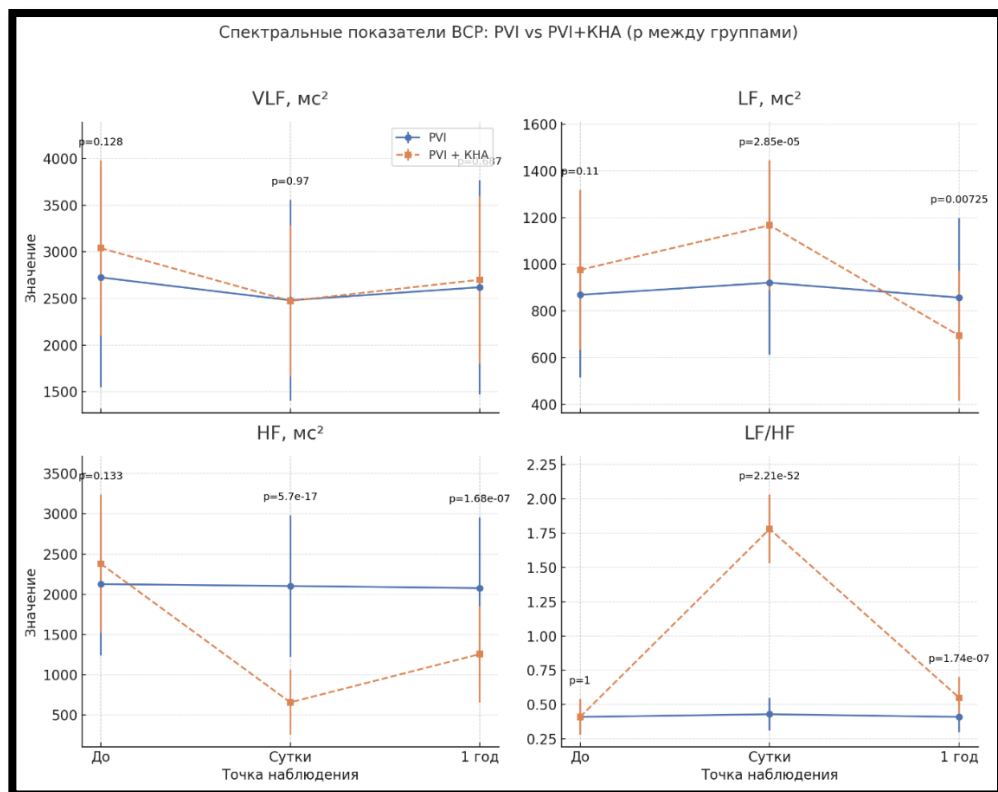


Рисунок 25 — Спектральные показатели ВСР. Динамика четырёх спектральных показателей (VLF, LF, HF, LF/HF) и статистические различия между группами.

Спектральный срез ВСР показал, что компонент VLF (0,003–0,04 Гц) оставался статистически сопоставимым в обеих когортах на всех этапах наблюдения; межгрупповые р-значения не превышали 0,12, что согласуется с данными о низкой чувствительности VLF к острой вегетативной модификации.

Спектр LF (0,04–0,15 Гц), отражающий смешанную барорефлекторную и симпатическую активность, к 24-му часу повышалась вследствие резкого падения вагусного компонента; однако через 12 мес у пациентов после ИЛВ показатель практически вернулся к исходному уровню (–1,7 %, $p = 0,21$), тогда как у PVI + КНА симпатическая активность снижается ниже первоначального состояния (–28,9 %).

Высокочастотная составляющая HF (0,15–0,4 Гц), являющаяся прямым индикатором вагального тонуса, существенно снижалась сразу после процедур; спустя год значения HF в группе ИЛВ полностью восстанавливались, тогда как у пациентов с КНА сохранялись на 40 % ниже исходных. Визуально это проявлялось глубоким падением и устойчивым сдвигом отношения LF/HF к симпатикотонии у больных, перенёвших КНА.

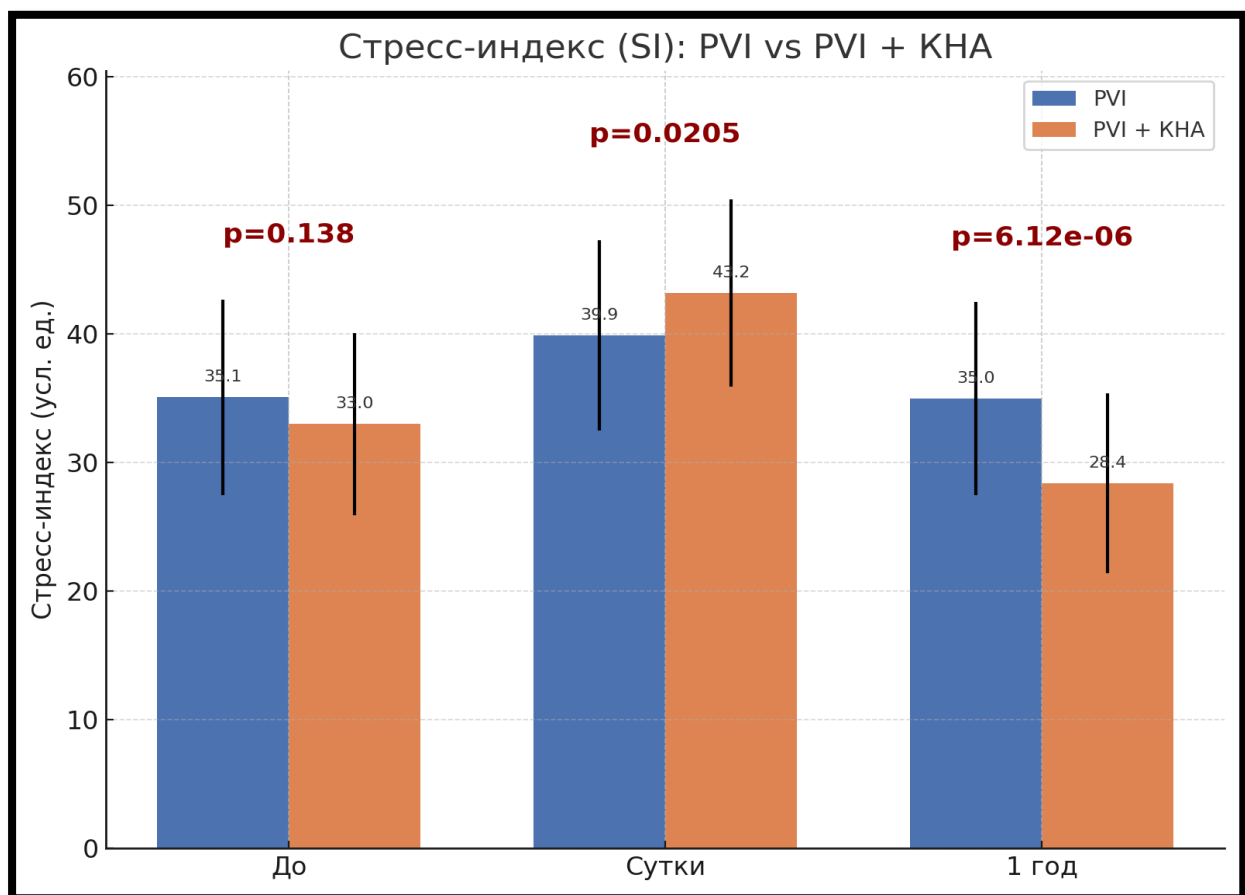


Рисунок 26 — Динамика общей напряжённости вегетативной нервной системы (стресс-индекс SI)

Сочетанное состояние пара- и симпатической регуляции отражает индекс общей вегетативной напряжённости — стресс-индекс (SI). На исходном этапе показатели двух когорт статистически не различались ($p = 0,14$). После вмешательства SI значимо возрастал у больных, получивших КНА ($p = 0,021$ по сравнению с ИЛВ — типичная реакция острой симпатикотропное при более глубокой депарасимпатизации миокарда предсердий. Через 12 месяцев динамика индекса изменила направление: в группе ИЛВ SI практически вернулся к исходному уровню, что свидетельствует о регрессе транзиторного вегетативного дисбаланса, тогда как у пациентов после КНА показатель опустился достоверно ниже базового значения (межгрупповое $p \approx 6 \times 10^{-6}$), отражая долгосрочное снижение общей вегетативной напряжённости за счёт персистирующего ослабления вагусного компонента, а также при умеренном снижении симпатической активности.

4.4 Частота рецидивов ФП после оперативного вмешательства.

По окончании 12-месячного периода наблюдения стойкое отсутствие повторных эпизодов наджелудочковых тахикардий (НПС) зафиксировано у 52 из 58 пациентов, перенёвших комбинированную антральную изоляцию лёгочных вен с кардионейроаблацией (КНА) — 91,2 % когорты (рисунок 27). В контрольной группе ИЛВ синусовый ритм сохранялся лишь у 35 из 52 наблюдаемых (67,3 %; табл. 14).

Таблица 14 — Свобода от рецидивов ФП в группах. Группа 1 – ИЛВ, Группа 2 – ИЛВ + КНА. Log-rank $\chi^2=8.67$, $p=0.003$

Время (месяцы)	Группа 1	Группа 2	р-значение
0	52/52 (100%)	58/58 (100%)	1,00
3	45/52 (87%)	57/58 (98%)	0,02
6	41/52 (79%)	56/58 (97%)	0,004
9	37/52 (71%)	53/58 (91%)	0,005
12	35/52 (67%)	52/58 (89%)	0,003

Уже к третьему месяцу различие было отчётливым: на синусовом ритме оставались 87 % больных после ИЛВ и 98 % после PVI + КНА; критерий log-rank дал $p = 0,02$, что свидетельствует о статистически значимом расхождении кривых свободы от аритмий.

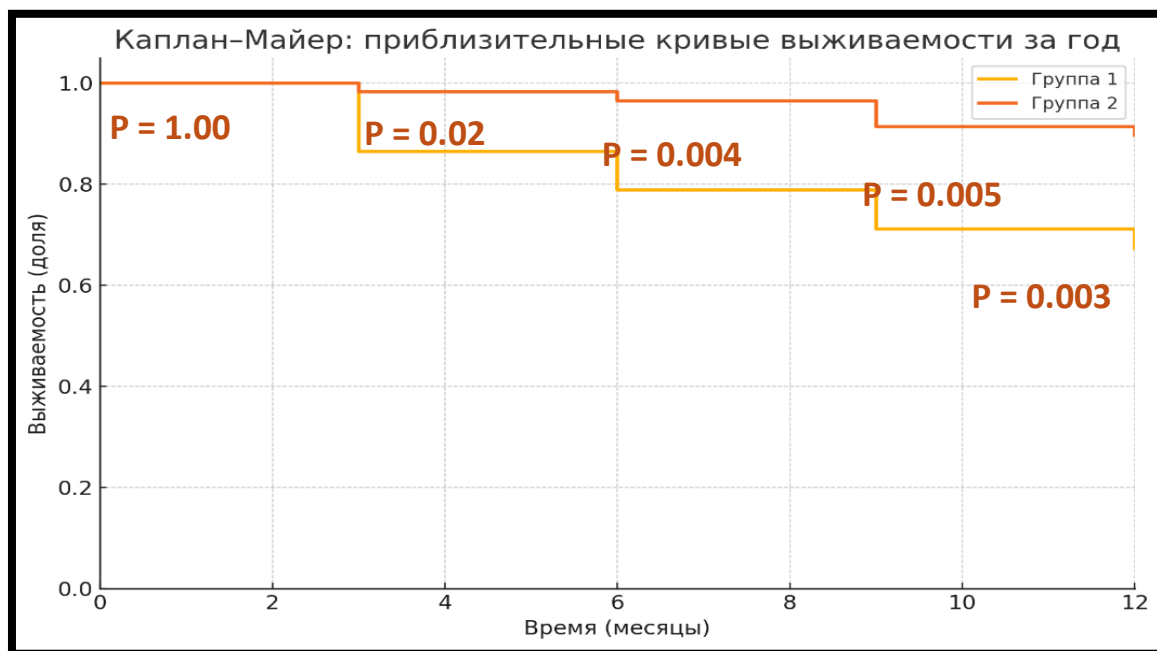


Рисунок 27 — Кривая Каплан-Майера (ступенчатое построение): сохранение ритма через год после операции. Сравнение стандартного протокола ИЛВ (Группа 1) и расширенного дополнительными воздействиями в проекции ГС (ИЛВ + КНА) (Группа 2), у пациентов с пароксизмальной формой ФП и высоким тонусом парасимпатической системы. Log-rank $\chi^2=8.67$, $p=0.003$.

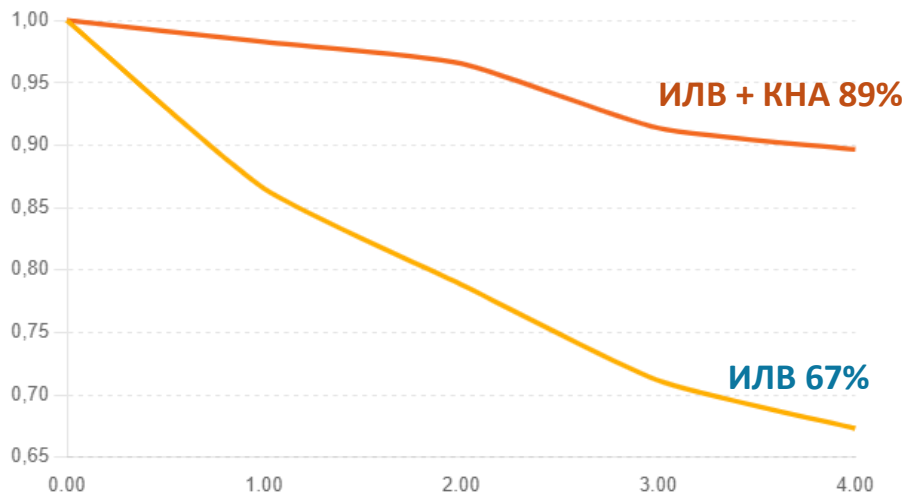


Рисунок 28 — Кривая Каплан-Майера (сглаженная линейной интерполяцией): сохранение ритма через год после операции, увеличенное приближение. Сравнение стандартного протокола ИЛВ (Группа 1) и расширенного дополнительными воздействиями в проекции ГС (ИЛВ + КНА) (Группа 2), у пациентов с пароксизмальной формой ФП и высоким тонусом парасимпатической системы. Log-rank $\chi^2=8.67$, $p=0.003$.

Кривая Каплана–Майера иллюстрирует поэтапное увеличение разрыва эффективности: к 12-му месяцу абсолютная разница достигла 22 процентных пункта (67 % против 89 %), что визуализировано на «кривой разницы вероятности Каплан-Майера».

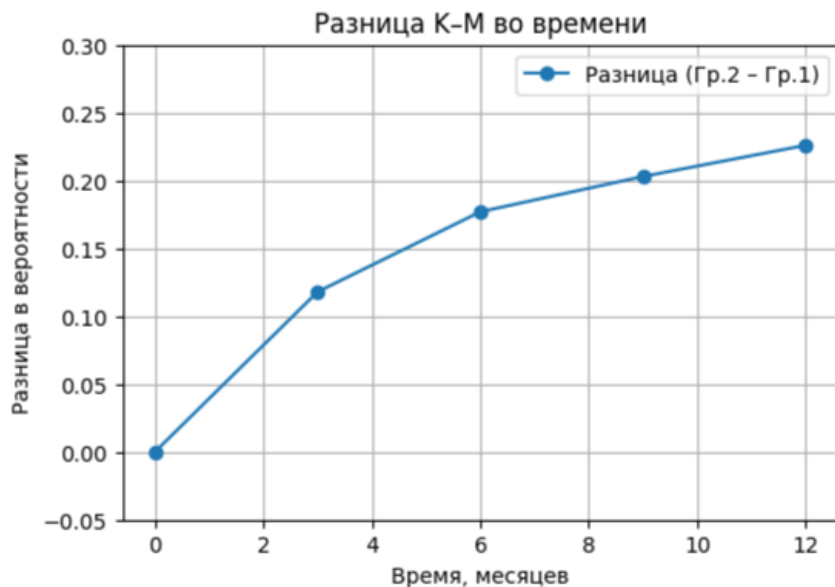


Рисунок 29 — Кривая разницы вероятности Каплан-Майера. Log-rank $\chi^2=8.67$, $p=0.003$. График отражает точечную разницу между кривыми Каплана–Майера для свободы от рецидива ФП: по оси X — календарное время наблюдения (месяцы), по оси Y — абсолютный прирост вероятности сохранения синусового ритма у группы ИЛВ + КНА по отношению к ИЛВ.

Резюме.

Полученные результаты подтверждают эффективность сочетанного применения кардионейроабляции (КНА) и первичной изоляции лёгочных вен (ИЛВ) при лечении пароксизмальных форм фибрилляции предсердий (ФП) в течение первого года наблюдения. Примечательно, что у пациентов, которым был применён расширенный протокол вмешательства, ритм оставался более стабильным в раннем послеоперационном периоде, в то время как в группе стандартной ИЛВ в этот период наблюдалось до 30% случаев срывов ритма. Можно предположить, что абляция ганглионарных сплетений (ГС), снижая вариабельность ритма, способствует стабилизации миокарда и инициирует процессы раннего ремоделирования сердечной ткани. Стандартный протокол ИЛВ часто сопровождается частичной депарасимпатизацией, однако эффект носит транзиторный характер.

Параметры ВРС снижались во всех группах. HF-спектр снизился на 47 % после КНА и оставался на 40 % ниже исходного через год ($p \approx 2 \times 10^{-7}$), в то время как при ИЛВ полностью восстановился.

Стресс-индекс (SI) демонстрировал двуфазный ответ: острое повышение через сутки и значимое снижение ниже базового уровня к году только в группе КНА, что можно расценивать как «разгрузка» автономной нервной системы.

Расширение протокола операции в среднем удлиняет процедуру на 17 минут (что составляет 21%), а время прямой флюороскопии — на 2 минуты (около 11%). Применение КНА связано с незначительным повышением риска осложнений, однако у ни одного из пациентов, перенесших процедуру в опытном центре, они не развились в результате дополнительных воздействий. Также, полностью исключать аритмогенный фактор таких аппликаций нельзя; он минимизируется посредством соблюдения непрерывности между последовательными радиочастотными воздействиями.

Для повышения эффективности, согласно данным исследования Felix Bourier и соавт. [98], целесообразно использовать мощность 30 Вт, поскольку

основные структуры располагаются эпикардially, а глубина поражения при такой мощности на 20% больше по сравнению с 45 Вт (рисунок 30)

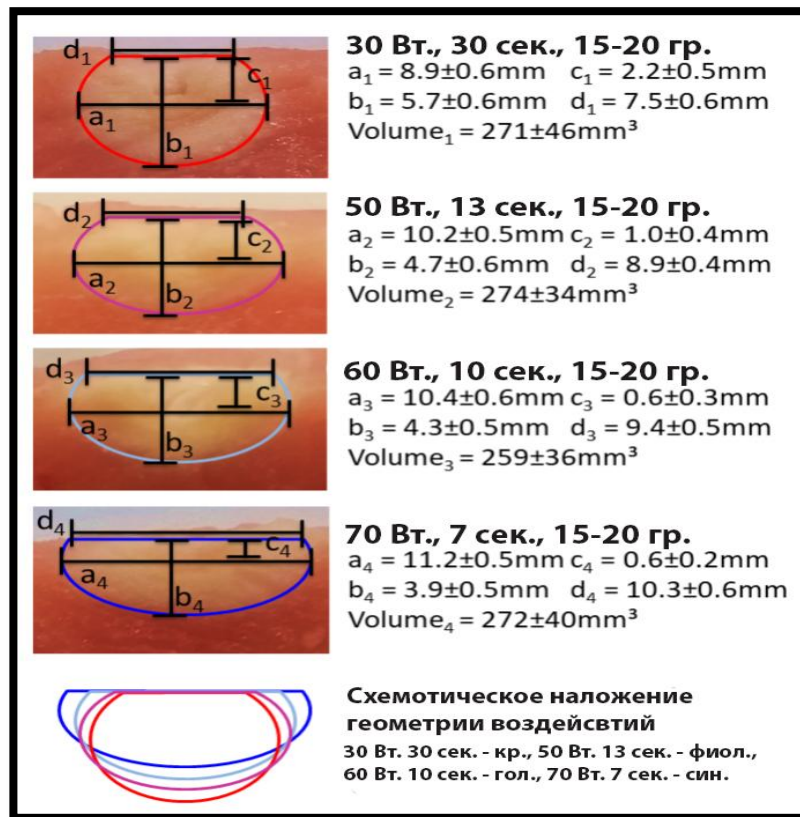


Рисунок 30 — Схема геометрии повреждения в зависимости от мощности воздействий, при единых значениях индексов поражения. *Источник: адаптировано из Bourrier F et al. [98]*

Значения индексов поражения, соответствующие стандартным для воздействий в предсердиях, достаточны и эффективны для повреждения ганглионарных структур, однако исследований в данном направлении остро не хватает.

Таким образом, добавление кардионейроабляции к стандартной ИЛВ повышает годовую свободу до 89 % без значимого увеличения риска осложнений и при умеренном росте длительности процедуры. Результаты подтверждают концепцию того, что селективная денервация ганглионарных сплетений — рациональная опция у пациентов с вагус-зависимыми пароксизмами и высоким исходным тонусом парасимпатической системы.

Глава 5

Обсуждение полученных результатов

Результаты настоящего исследования уточняют роль целенаправленной аблации ганглионарных сплетений при лечении ФП. Основным выводом данного исследования является то, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП и выраженной вариабельностью ритма сочетание ИЛВ с КНА способствует стабилизации миокарда в раннем послеоперационном периоде, облегчая дальнейший процесс ремоделирования предсердий. Расширенная стратегия лечения ФП на первом этапе привела к сохранению синусового ритма у 91% пациентов через год после операции, в то время как при использовании стандартного протокола этот показатель составил всего 68%.

Стандартный протокол ИЛВ, также приводит частичной депарасимпатизации, которая проявляется в активации ритма, однако эффекты носят транзиторный и локальный характер. Примечательно, что в раннем послеоперационном периоде (первые 3 месяца) в группе стандартной ИЛВ возникало до 30%. Этот промежуток времени принято называть «слепым периодом» — термин, закреплённый в консенсусе Европейского общества кардиологов по ФП 2007 года [99]. Во многих исследованиях отмечается, что повторные процедуры в этот период малоэффективны, поскольку в предсердиях ещё продолжаются активные воспалительные процессы. Это указывает на непосредственный положительный эффект нейромодуляции: за счёт снижения вагусных триггеров аблация ганглионарных сплетений помогает предотвратить срывы ритма сразу после вмешательства и тем самым облегчает последующее благоприятное ремоделирование предсердий.

Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма подтвердил устойчиво подавление вагусной активности у пациентов, которым была выполнена КНА. Высокочастотная компонента спектра ВСР (HF), отражающая активность блуждающего нерва, после комбинированной процедуры снизилась

почти наполовину и спустя год оставалась примерно на 40% ниже исходного уровня (в отличие от группы только ИЛВ, где показатель HF вернулся к исходным значениям). Принципиально важно было не только само отсутствие рецидивов ФП, но и выявление снижения напряжённости ВНС, что может быть связано со сглаживанием пусковых механизмов, запускающих возникновение аритмии [100, 101, 102].

Столь выраженное и долговременное снижение вагусных влияний возможно благодаря прицельной деструкции скоплений нейронов: разрушение тел парасимпатических нейронов приводит к стойкой депарасимпатизации, тогда как ранние протоколы нацелены на выраженность эффекта в остром периоде, деструкции аксонов и как следствие - с транзиторным эффектом за счёт их регенерации [103, 104]

Расширенный протокол увеличил длительность процедуры в среднем на 17 мин ($\approx 21\%$) и экспозицию флюороскопии на 2 мин ($\approx 11\%$), что клинически приемлемо при условии опыта оператора. Использование энергии 30 Вт в зонах предполагаемого эпикардимального залегания ГС оправдано: по данным Bourcier et al.[99] глубина трансмурального повреждения при 30 Вт/40 с превосходит 45 Вт/20 с на 18 %, что критично для разрушения субэпикардимальных ганглиев без избыточного риска ожога пищевода.

Несмотря на убедительные результаты, проведённый анализ имеет некоторые ограничения, снижающие полноту охвата проблемы. Во-первых, длительность последующего наблюдения составила один год. Этого достаточно для оценки первичной эффективности, однако вопрос о сохранении полученного эффекта на более отдалённом сроке остаётся открытым. Возможна частичная реиннервации сердца спустя годы после аблации, что теоретически может приводить к поздним рецидивам.

Во-вторых, выборка исследования (около 110 пациентов) хоть и была достаточной для выявления статистически значимых различий, тем не менее ограничена одним центром и специфической категорией больных – пароксизмальной ФП с высоким вагусным тонусом. У всех включённых

пациентов отсутствовали выраженные структурные изменения сердца, хотя отмечались относительно большие размеры левого предсердия, что, вероятно, повлияло на исходы ИЛВ.

В-третьих, не рассматривались напрямую показатели качества жизни и функционального состояния пациентов после процедуры. Повышение качества жизни могло сопровождать снижение напряженности ВНС и включение специальных опросников или оценок могла бы еще полнее отразить клиническую значимость результатов.

В исследованиях Joshi и соавт. показано, что до 54% рецидивов происходит в течение первых двух недель после изоляции лёгочных вен (ИЛВ). В дальнейшем частота поздних рецидивов среди этих пациентов достигала 65%. В этой работе, основанной на использовании устройства для длительного мониторингирования, подчёркивается, что высокая встречаемость рецидивов в раннем послеоперационном периоде не позволяет полностью исключить их как предиктор будущих рецидивов ФП.

В исследование были включены пациенты с пароксизмальной формой ФП, у которых наблюдались признаки преобладания парасимпатического тонуса (вагус-зависимые эпизоды аритмии, высокая вариабельность ритма). Именно у этой категории выполнение кардионейроабляции привело к выраженному эффекту – порядка 91% пациентов сохранили синусовый ритм в течение года.

Возникает вопрос, будет ли столь же эффективно сочетание ИЛВ + КНА у пациентов без выраженных вагусных влияний или при иных формах аритмии. На основании доступных данных можно предположить, что наибольшую пользу метод приносит именно «вагус-зависимым» больным. Однако и у пациентов с симпатически детерминированными пароксизмами, возникающими, к примеру, при физическом или эмоциональном стрессе, денервация ганглионарных сплетений может оказать опосредованное положительное влияние за счёт средне-отдалённого снижения общего тонуса симпатического звена (снижение LF, LF/HF).

В нашем исследовании эффективность первичной процедуры оказалась ниже, чем во многих других работах, вероятно, как и из-за значительных размеров левого предсердия (ЛП) у включённых в выборку пациентов, так и из-за более строгих критериев оценки рецидива. Мы относили к «респондентам» (т.е. пациентам, ответившим на терапию) только тех, у кого отсутствовали пароксизмы НРС продолжительностью более 30 секунд по данным суточного мониторирования ЭКГ. В ряде исследований для этой цели применялся пороговый интервал в 5 минут для оценки суточного процента времени в ФП (AF-Burden) [105, 106]

Для достижения трансмурального эффекта при воздействии на зоны ГС, учитывая эпикардальную и эндокардальную локализацию нейронов, рекомендуется увеличивать экспозицию радиочастотных (РЧ) аппликаций при одновременном снижении мощности, что позволяет глубже проникать в ткань. По этой причине деструкция именно тел ганглиев обеспечивает более стойкий эффект, в отличие от аксонального поражения, подверженного регенерации.

Следует также учитывать, что воздействий в области устья верхней полой вены (ВПВ) необходимо избегать, поскольку альтернация левого блуждающего нерва может дать выраженный эффект в остром периоде, но впоследствии он нивелируется из-за процесса реиннервации. Кроме того, одних лишь параметров частоты синусового ритма и АВ-проведения недостаточно для оценки снижения парасимпатического тонуса в левом предсердии. Поражение ганглионарных сплетений, являющихся «контрольным пунктом» для иннервации узлов, не гарантирует снижения вегетативного тонуса, исходящего из других отделов предсердия. Поэтому необходимо выполнять РЧ-воздействия в проекции ГС как на правых, так и на левых лёгочных венах.

На сегодняшний день нет однозначного ответа на вопрос, каким именно пациентам преимущественно показана абляция ГС. Наибольшая эффективность кардионейроабляции (КНА) продемонстрирована у пациентов с

«парасимпатическими» формами пароксизмальной ФП. Для этой когорты больных КНА может применяться даже изолированно, однако крупные проспективные исследования по данной теме пока отсутствуют.

Что касается ранних рецидивов в послеоперационном периоде, то исследования, направленные на их элиминацию, показывают, что стабильность ритма в первые недели после абляции играет важную роль. Так, по истечении среднего периода наблюдения (11 ± 11 месяцев), у пациентов в группе с ранней абляцией частота рецидивов достигала 51% против 91% ($p < 0.0001$) в группе без ранней абляции. При этом в некоторых исследованиях ранние абляции проводились в течение первого месяца после операции, что считается довольно рискованным из-за потенциальных воспалительных изменений [12]. Тем не менее КНА, выполняемая во время первичной процедуры, способна стабилизировать миокард и избежать необходимости нанесения аппликаций на воспалённый участок, а также снизить риски, связанные с повторной пункцией бедренных сосудов.

Ограничения исследования

Настоящее исследование было направлено на оптимизацию отбора пациентов для выбора наиболее эффективной хирургической тактики. Мы выполняли изоляцию лёгочных вен (ИЛВ), а также деструкцию тел нейронов в ганглионарных сплетениях (ГС), что позволяло снизить парасимпатические влияния на миокард предсердий у больных с выраженным тонусом вегетативной нервной системы (ВНС). Данная методика оперативного вмешательства продемонстрировала свою эффективность и безопасность.

Отбор пациентов осуществлялся путём оценки вегетативных влияний с последующей случайной рандомизацией. Несмотря на то что в исследуемых группах объём левого предсердия (ЛП) был больше, чем в общей популяции больных с фибрилляцией предсердий, статистически значимой разницы между группами не выявлено. Тем не менее не исключено, что у пациентов с меньшим

объёмом ЛП эффект ВНС может отличаться от полученных нами данных. Кроме того, в рамках данного исследования мы не использовали стандартное определение послеоперационных рецидивов (пароксизм ФП/ПТ/ТП продолжительностью более 30 секунд), принятое во многих руководствах.

Поскольку ускорение синусового ритма и проведение импульса свидетельствуют о деструкции ГС, участвующих в формировании рефлекторных путей к узлам проведения, данные параметры не могут напрямую расцениваться как признак депарасимпатизации самого миокарда ЛП. Вместе с тем в нашем исследовании эти показатели использовались в качестве коррелята объёма выполненных воздействий и маркера сохранения полученного эффекта.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют, что эффективность лечения фибрилляции предсердий целесообразно повышать посредством оптимизации первичной процедуры: расширения протокола до комплексного, патогенетически ориентированного воздействия, включающего кардионейроабляцию.

Доклинический этап с макро- и микроскопическим анализом предсердной ткани уточнил топографию ганглионарных сплетений: до 30–40 % совокупной ганглионарной массы локализовано в борозде Уотерстона, ещё 30–40 % формируют непрерывную цепь от «ridge»-зоны между ушком левого предсердия и левой верхней лёгочной веной до устья коронарного синуса; такая конфигурация определила анатомически ориентированную стратегию кардионейроабляции с обязательным дополнением электрофизиологическим поиском мишеней и стандартизацией зон приложения энергии. Учитывая проекцию ключевых ганглионарных кластеров, целенаправленное воздействие в указанных областях позволяет добиться воспроизводимой депарасимпатизации при сохранении профиля безопасности за счёт избегания лишних аппликаций в зонах повышенного риска (например, вблизи ВПВ) и оптимизации мощности/экспозиции радиочастотных воздействий. Постоперационное снижение показателей вариабельности сердечного ритма статистически ассоциируется с клинической эффективностью вмешательства, у пациентов с приступами аритмии на фоне повышенного парасимпатического тонуса, указывает на ведущий патогенетический вклад вегетативной регуляции в возникновение аритмии.

В первой группе нашего исследования эффективность первичной процедуры ИЛВ составила 68% к концу периода наблюдения. Применение расширенной процедуры повысило этот показатель до 89% среди пациентов с пароксизмальной ФП. Несмотря на ремодуляцию предсердий, связанную с ИЛВ, вегетативная модификация является самостоятельным звеном терапевтического воздействия в составе первичной процедуры и напрямую связана с большей вероятностью долгосрочного сохранения синусового ритма.

Выводы

Создан и апробирован расширенный интраоперационный протокол, включающий биатриальное картирование зон фрагментированных электрограмм и последовательную радиочастотную абляцию ГС. Дополнительное время вмешательства составило в среднем 17 мин (+ 21 % к базовой процедуре), что клинически приемлемо и воспроизводимо в условиях электрофизиологической лаборатории.

Гистологически подтверждено, что 30–40 % совокупного объёма внутрисердечных ганглиев концентрируется в зоне борозды Waterston; ещё ~30–40 % тянется непрерывной цепью от ridge-участка до устья коронарного синуса, остальные ($\leq 20\%$) распределены диффузно. Анатомический подход, дополненный электрофизиологическим поиском, приводит к стабильному, воспроизводимому результату депарасимпатизации.

У пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) и выраженной вариабельностью ритма депарасимпатизация приводит к повышению эффективности лечения. Начиная с 3-го месяца эффективность расширенного протокола превышала эффективность в контрольной группе на 11%, а к 12-му месяцу наблюдения разница достигла 22%, составляя абсолютную эффективность в сохранении синусового ритма в 89% случаев, в сравнении с 67% случаев использования стандартного протокола.

Ни в одном случае дополнительная абляция ГС не привела к жизнеугрожающим осложнениям; частота незначимых кровоизлияний в месте пункции бедренной вены сопоставима в обеих группах ($\approx 1,3\%$). Удлинение флюороскопии на 2 мин (+ 11 %) не увеличивало лучевую нагрузку выше рекомендованных границ. ЭРПЖ после КНА оставался на первоначальном уровне.

Наилучший ответ получен у больных с признаками преобладания парасимпатического тонуса:

- вагус-зависимые триггеры пароксизмов,
- среднесуточная ЧСС < 70 уд/мин (без β -блокаторов),
- SDNN > 100 мс, pNN50 > 8 %, позитивная атропиновая проба.

Надёжными маркёрами явились:

- интраоперационное исчезновение ответа на стимуляцию блуждающего нерва
- снижение ответа на атропин-тест ($\Delta\text{ЧСС} \leq 15$ %)
- острое падение HF-компоненты спектра ВСП (> 20 %) и пролонгированное снижение RMSSD (≥ 15 % от исходного)
- устойчивое повышение минимальной и средней ЧСС (> 10 % к базовой)

Совокупное использование этих индексов позволяет верифицировать полноту денервации ГС и прогнозировать долгосрочную эффективность процедуры.

Практические рекомендации.

1. У пациентов с выраженным тонусом парасимпатической нервной системы целесообразно проводить абляцию ГС для стабилизации сердечного ритма в постоперационном периоде.
2. Необходимо проводить анатомически ориентированное картирование парасимпатических ганглионарных сплетений, дополненное электрофизиологическим подходом.
3. С целью достижения высокой стабильности эффекта кардионейроабляции следует выполнять деструкцию тел нейронов, расположенных эпикардially и интрамиокардially, избегая воздействия в проекции преганглионарных волокон.
4. Рекомендуется проводить предварительную пробу с атропином для определения степени депарасимпатизации в ходе операции. Это позволяет оценить электрофизиологические параметры и сформировать референтные показатели эффективности процедуры.
5. Для обеспечения более глубокой и стабильной деструкции эпикардially структур следует оптимизировать воздействие за счёт снижения мощности и увеличения длительности (экспозиции) радиочастотных аппликаций.
6. Принятие решения о применении кардионейроабляции должно основываться на объективных инструментальных методах оценки тонуса вегетативной нервной системы и вариабельности сердечного ритма.

Список литературы

1. Harvey WE *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1929.
2. Jungen C, Alken F-A, Eickholt C, Scherschel K, Kuklik P, Klatt N, Schwarzl J, Moser J, Jularic M, Akbulak RO. Respiratory sinus arrhythmia is reduced after pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Arch Med Sci* 2020;16:1022.
3. Shen MJ, Choi EK, Tan AY, Lin SF, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS. Neural mechanisms of atrial arrhythmias. *Nat Rev Cardiol*. 2012; 9:30–39.
4. Eickholt C, Jungen C, Drexel T, Alken F, Kuklik P, Muehlsteff J, Makimoto H, Hoffmann B, Kelm M, Ziegler D, Kloecker N, Willems S, Meyer C. Sympathetic and parasympathetic coactivation induces perturbed heart rate dynamics in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Med Sci Monit* 2018;24:2164–2172
5. Hanna P, Buch E, Stavrakis S, Meyer C, Tompkins JD, Ardell JL, Shivkumar K. Neuroscientific therapies for atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2021 Jun 16;117(7):1732-1745. doi: 10.1093/cvr/cvab172. PMID: 33989382; PMCID: PMC8208752
6. Двали М.Л., Сергуладзе С.Ю., Лечение CCCY, АВ-блокад отдельно или в составе синдрома бинодаальной слабости посредством радиочастотной аблации, Диагностическая и интервенционная радиология. 2024; 21(1): 60-69
7. Двали М.Л., Любкина Е.В., Сергуладзе С.Ю., Жалтыров Р.Р., Александрова С.А., Темботова Ж.Х., Успешное применение кардионейроаблации в сочетании с радиочастотной аблацией при брадизависимых желудочковых нарушениях ритма (клиническое наблюдение), Диагностическая и интервенционная радиология 2024; 18(5): 94-101
8. Han S, Kobayashi K, Joung B, Piccirillo G, Maruyama M, Vinters HV, March K, Lin SF, Shen C, Fishbein MC, Chen PS, Chen LS. Electroanatomic remodeling of

the left stellate ganglion after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59:954–961.

9. Tomaselli GF, Zipes DP. What causes sudden death in heart failure? *Circ Res*. 2004; 95:754–763.

10. Schauerte P, Scherlag BJ, Pitha J, Scherlag MA, Reynolds D, Lazzara R, Jackman WM. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation. *Circulation*. 2000 Nov 28;102(22):2774-80. doi: 10.1161/01.cir.102.22.2774. PMID: 11094046.

11. Голухова Е.З., Сергуладзе С.Ю., Сопов О.В., Кулумбегов Г.Р., Двали М.Л., Суладзе В.Г., Способ лечения нарушений атриовентрикулярного проведения у пациентов с установленным электрокардиостимулятором, с уменьшением доли производимых им правожелудочковых стимуляций. Номер патента: RU 2829564 C1

12. Двали М.Л., Сергуладзе С.Ю., Сопов О.В., Мацинашвили Г.Р., Шишкина Н.М., Проничева И.В., Успешное применение кардионейроабляции в лечении синдрома тахикардии-брадикардии и бинодальной слабости, Креативная кардиология. 2024; Номер 4 спецвыпуск 18(4.1): S129–S138

13. Двали М.Л., Сергуладзе С.Ю., Сопов О.В., Мацинашвили Г.Р., Любкина Е.В., Серия случаев лечения брадиаритмий методом нейроабляции, у пациентов с органическими поражениями: возрастных пациенты, пациентов с ВПС или ППС. *Анналы аритмологии*. 2024; 21(1): 60-69.

14. Pokushalov E, Kozlov B, Romanov A, Strelnikov A, Bayramova S, Sergeevichev D, Bogachev-Prokophiev A, Zheleznev S, Shipulin V, Lomivorotov VV, Karaskov A, Po SS, Steinberg JS. Long-Term Suppression of Atrial Fibrillation by Botulinum Toxin Injection Into Epicardial Fat Pads in Patients Undergoing Cardiac Surgery: One-Year Follow-Up of a Randomized Pilot Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Dec;8(6):1334-41. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003199. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26486855.

15. Krul SPJ, Berger WR, Veldkamp MW, Driessen AHG, Wilde AAM, Deneke T, de Bakker JMT, Coronel R, de Groot JR. Treatment of Atrial and Ventricular

- Arrhythmias Through Autonomic Modulation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2015 Dec;1(6):496-508. doi: 10.1016/j.jacep.2015.09.013. Epub 2015 Oct 24. PMID: 29759403.
16. Ferreira M, Laranjo S, Cunha P, Gerales V, Oliveira M, Rocha I. Orthostatic Stress and Baroreflex Sensitivity: A Window into Autonomic Dysfunction in Lone Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Clin Med.* 2023 Sep 8;12(18):5857. doi: 10.3390/jcm12185857. PMID: 37762798; PMCID: PMC10532155.
 17. Kuck, K. H., Brugada, J., Fürnkranz, A., Metzner, A., Ouyang, F., Chun, K. J., ... & Tondo, C. (2016). Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 374(23), 2235-2245.
 18. Andrade, J. G., Champagne, J., Dubuc, M., Deyell, M. W., Verma, A., Macle, L., ... & CIRCA-DOSE study investigators. (2019). Cryoballoon or radiofrequency ablation for atrial fibrillation assessed by continuous monitoring: a randomized clinical trial. *Circulation*, 140(22), 1779-1788.
 19. Sikorska A, Pilichowska-Paszkiel E, Zuk A, Piotrowski R, Kryński T, Baran J, Zaborska B, Kułakowski P. Acceleration of sinus rhythm following ablation for atrial fibrillation: a simple parameter predicting ablation efficacy. *Kardiol Pol.* 2019 Oct 25;77(10):960-965. doi: 10.33963/KP.14950. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31456591.
 20. Armour JA. Potential clinical relevance of the 'little brain' on the mammalian heart. *Exp Physiol.* 2008 Feb;93(2):165-76. doi: 10.1113/expphysiol.2007.041178. Epub 2007 Nov 2. PMID: 17981929.
 21. Gonzalez, C., Almaraz, L., Obeso, A., & Rigual, R. (1994). Carotid body chemoreceptors: From natural stimuli to sensory discharges. *Physiological Reviews*, 74(4), 829-898.
 22. Shivkumar K, Ajijola OA, Anand I, Armour JA, Chen PS, Esler M, De Ferrari GM, Fishbein MC, Goldberger JJ, Harper RM, Joyner MJ, Khalsa SS, Kumar R, Lane R, Mahajan A, Po S, Schwartz PJ, Somers VK, Valderrabano M, Vaseghi M, Zipes DP. Clinical neurocardiology defining the value of neuroscience-based cardiovascular therapeutics. *J Physiol.* 2016 Jul 15;594(14):3911-54. doi: 10.1113/JP271870. Epub 2016 Jun 14. PMID: 27114333; PMCID: PMC4945719.

23. Osteraas ND, Lee VH. Neurocardiology. *Handb Clin Neurol*. 2017;140:49-65. doi: 10.1016/B978-0-444-63600-3.00004-0. PMID: 28187814.
24. Brehmer A. Structure of enteric neurons. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2006;186:1-91. PMID: 16909915.
25. Olivia Baines, Rina Sha, Manish Kalla, Andrew P Holmes, Igor R Efimov, Davor Pavlovic, Christopher O'Shea, Optical mapping and optogenetics in cardiac electrophysiology research and therapy: a state-of-the-art review, *EP Europace*, Volume 26, Issue 2, February 2024, euae017, <https://doi.org/10.1093/europace/euae017>
26. Janes RD, Brandys JC, Hopkins DA, Johnstone DE, Murphy DA, Armour JA. Anatomy of human extrinsic cardiac nerves and ganglia. *Am J Cardiol*. 1986 Feb 1;57(4):299-309. doi: 10.1016/0002-9149(86)90908-2. PMID: 3946219.
27. Chiou CW, Eble JN, Zipes DP. Efferent vagal innervation of the canine atria and sinus and atrioventricular nodes. The third fat pad. *Circulation*. 1997 Jun 3;95(11):2573-84. doi: 10.1161/01.cir.95.11.2573. PMID: 9184589.
28. Oh S, Zhang Y, Bibevski S, Marrouche NF, Natale A, Mazgalev TN. Vagal denervation and atrial fibrillation inducibility: epicardial fat pad ablation does not have long-term effects. *Heart Rhythm*. 2006 Jun;3(6):701-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2006.02.020. Epub 2006 Mar 6. PMID: 16731474.
29. Armour J.A., Murphy D.A., Yuan B.X., Macdonald S., Hopkins D.A. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat. Rec*. 1997;247(2):289–298. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0185(199702)247:2<289::AID-AR15>3.0.CO;2-L
30. Pauza D.H., Rysevaite-Kyguoliene K., Vismantaite J. A combined acetylcholinesterase and immunohistochemical method for precise anatomical analysis of intrinsic cardiac neural structures. *Ann Anat*. 2014;196:430–440. doi: 10.1016/j.aanat.2014.08.004
31. Brignole M, Aksu T, Calò L, Debruyne P, Deharo JC, Fanciulli A, Fedorowski A, Kulakowski P, Morillo C, Moya A, Olshansky B, Piotrowski R, Stec S, Wichterle D. Clinical controversy: methodology and indications of cardioneuroablation for reflex

syncope. *Europace*. 2023 May 19;25(5):euad033. doi: 10.1093/europace/euad033. PMID: 37021351; PMCID: PMC10227654.

32. Hashimoto N, Yamashita T, Tsuruzoe N. Tertiapin, a selective IKACH blocker, terminates atrial fibrillation with selective atrial effective refractory period prolongation. *Pharmacol Res*. 2006 Aug;54(2):136-41. doi: 10.1016/j.phrs.2006.03.021. Epub 2006 Apr 1. PMID: 16725344.

33. Lu Z, Scherlag BJ, Niu G, Lin J, Fung KM, Zhao L, Yu L, Jackman WM, Lazzara R, Jiang H, Po SS. Functional properties of the superior vena cava (SVC)-aorta ganglionated plexus: evidence suggesting an autonomic basis for rapid SVC firing. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010 Dec;21(12):1392-9. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01787.x. PMID: 20455993.

34. Hirose M, Leatmanorath Z, Laurita KR, Carlson MD. Partial vagal denervation increases vulnerability to vagally induced atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002 Dec;13(12):1272-9. doi: 10.1046/j.1540-8167.2002.01272.x. PMID: 12521345.

35. Arya A., Hindricks G., Sommer P., et al., Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Europace*, 2010. 12(2): p. 173-80.

36. Coumel P. Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? *Eur Heart J*. 1994 Apr;15 Suppl A:9-16. doi: 10.1093/eurheartj/15.suppl_a.9. PMID: 8070496.

37. Bettoni M., Zimmermann M. «Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation». *Circulation*. 2002;105:2753-2759

38. Huang B. et al. «Heart rate variability before onset of atrial fibrillation». *Heart Rhythm*. 2017;14:1031-1038.

39. Pokushalov E, Turov A, Shugayev P, Artyomenko S, Romanov A, Shirokova N. Catheter ablation of left atrial ganglionated plexi for atrial fibrillation. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2008 Jun;16(3):194-201. doi: 10.1177/021849230801600304. PMID: 18515667.

40. Patterson E., Jackman W.M., Beckman K.J., et al., Spontaneous pulmonary vein firing in man: relationship to tachycardia-pause early afterdepolarizations and triggered arrhythmia in canine pulmonary veins in vitro. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007. 18(10): p. 1067-75.
41. ALESSI R, NUSYNOWITZ M, ABILDSKOV JA, MOE GK. Nonuniform distribution of vagal effects on the atrial refractory period. *Am J Physiol*. 1958 Aug;194(2):406-10. doi: 10.1152/ajplegacy.1958.194.2.406. PMID: 13559489.
42. Zipes DP, Mihalick MJ, Robbins GT. Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation of atrial refractoriness. *Cardiovasc Res*. 1974 Sep;8(5):647-55. doi: 10.1093/cvr/8.5.647. PMID: 4434368.
43. Gould P.A., Yui M., McLean C., et al., Evidence for increased atrial sympathetic innervation in persistent human atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006. 29(8): p. 821-9.
44. Двали М.Л., Сергуладзе С.Ю., Сопов О.В. Теоретическое обоснование применения нейрораблации в профилактике жизнеугрожающих аритмий. *Анналы аритмологии*. 2024; 21(1): 60-69.
45. Kivimäki M, Nyberg ST, Batty GD, Kawachi I, Jokela M, Alfredsson L, Bjorner JB, Borritz M, Burr H, Dragano N, Fransson EI, Heikkilä K, Knutsson A, Koskenvuo M, Kumari M, Madsen IEH, Nielsen ML, Nordin M, Oksanen T, Pejtersen JH, Pentti J, Rugulies R, Salo P, Shipley MJ, Suominen S, Theorell T, Vahtera J, Westerholm P, Westerlund H, Steptoe A, Singh-Manoux A, Hamer M, Ferrie JE, Virtanen M, Tabak AG; IPD-Work consortium. Long working hours as a risk factor for atrial fibrillation: a multi-cohort study. *Eur Heart J*. 2017 Sep 7;38(34):2621-2628. doi: 10.1093/eurheartj/ehx324. PMID: 28911189; PMCID: PMC5837794.
46. Zipes D.P., Mihalick M.J., Robbins G.T. Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation on atrial refractoriness. *Cardiovasc Res*. 1974;8:647-655
47. Shen M.J., Zhang Y., Chen P-S. Mechanisms of sympathetic regulation of cardiac arrhythmias. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;90:165-177

48. Newman D, Dorian P, Feder-Elituv R. Isoproterenol antagonizes drug-induced prolongation of action potential duration in humans. *Can J Physiol Pharmacol*. 1993 Oct-Nov;71(10-11):755-60. doi: 10.1139/y93-113. PMID: 8143233.
49. 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): p. 2355-60
50. Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, Turov A, Shugayev P, Shirokova N, Katritsis DG. Ganglionated plexi ablation for longstanding persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2010 Mar;12(3):342-6. doi: 10.1093/europace/euq014. PMID: 20173210.
51. Chen PS, Chen LS, Cao JM, Sharifi B, Karagueuzian HS, Fishbein MC. Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling and the mechanisms of sudden cardiac death. *Cardiovasc Res*. 2001 May;50(2):409-16. doi: 10.1016/s0008-6363(00)00308-4. PMID: 11334845.
52. Cao JM, Chen LS, KenKnight BH, Ohara T, Lee MH, Tsai J, Lai WW, Karagueuzian HS, Wolf PL, Fishbein MC, Chen PS. Nerve sprouting and sudden cardiac death. *Circ Res*. 2000 Apr 14;86(7):816-21. doi: 10.1161/01.res.86.7.816. PMID: 10764417.
53. Chen LS, Zhou S, Fishbein MC, Chen PS. New perspectives on the role of autonomic nervous system in the genesis of arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007 Jan;18(1):123-7. doi: 10.1111/j.1540-8167.2006.00590.x. Epub 2006 Aug 14. PMID: 16911576.
54. Zhou S, Chen LS, Miyauchi Y, Miyauchi M, Kar S, Kangavari S, Fishbein MC, Sharifi B, Chen PS. Mechanisms of cardiac nerve sprouting after myocardial infarction in dogs. *Circ Res*. 2004 Jul 9;95(1):76-83. doi: 10.1161/01.RES.0000133678.22968.e3. Epub 2004 May 27. PMID: 15166093.
55. Ogawa M., Zhou S., Tan A.Y., et al., What have we learned about the contribution of autonomic nervous system to human arrhythmia? *Heart Rhythm*, 2009. 6(8 Suppl): p. S8-11.
56. Hamabe A, Chang CM, Zhou S, Chou CC, Yi J, Miyauchi Y, Okuyama Y, Fishbein MC, Karagueuzian HS, Chen LS, Chen PS. Induction of atrial fibrillation and

nerve sprouting by prolonged left atrial pacing in dogs. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003 Dec;26(12):2247-52. doi: 10.1111/j.1540-8159.2003.00355.x. Erratum in: *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004 Jun;27(6 Pt 1):following table of contents. Akira, Hamabe [corrected to Hamabe, Akira]. PMID: 14675008.

57. Zhou S, Cao JM, Swissa M, Gonzalez-Gomez I, Chang CM, Chien K, Miyauchi Y, Fu KJ, Yi J, Asotra K, Karagueuzian HS, Fishbein MC, Chen PS, Chen LS. Low-affinity nerve growth factor receptor p75NTR immunoreactivity in the myocardium with sympathetic hyperinnervation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004 Apr;15(4):430-7. doi: 10.1046/j.1540-8167.2004.03517.x. PMID: 15089992.

58. Katriotis DG, Giazitzoglou E, Zografos T, Pokushalov E, Po SS, Camm AJ. Rapid pulmonary vein isolation combined with autonomic ganglia modification: a randomized study. *Heart Rhythm.* 2011 May;8(5):672-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.12.047. Epub 2010 Dec 31. PMID: 21199686.

59. Aksu T, Gupta D, Pauza DH. Anatomy and Physiology of Intrinsic Cardiac Autonomic Nervous System: Da Vinci Anatomy Card #2. *JACC Case Rep.* 2021 Apr 21;3(4):625-629. doi: 10.1016/j.jaccas.2021.02.018. PMID: 34317590; PMCID: PMC8302792.

60. Langmuur S.J.J., Taverne Y.J.H.J., van Schie M.S., Bogers A.J.J.C., de Groot N.M.S. Optimization of intra-operative electrophysiological localization of the ligament of Marshall. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:1030064. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1030064

61. Kim D.T., Lai A.C., Hwang C., Fan L.-T., Karagueuzian H.S., Chen P.-S. et al. The ligament of Marshall: a structural analysis in human hearts with implications for atrial arrhythmias. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;36:1324–1327. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00819-6

62. 1. Артеменко С. Н., Романов А. Б., Шабанов В. В. и др. Результаты радиочастотной изоляции устьев лёгочных вен в сочетании с аблацией ганглионарных сплетений у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий // *Анналы аритмологии.* – 2011. – Т. 8, № 4. – С. 36–42

63. Сичинава Н. В., Носкова М. В., Котанова Е. С. и др. Динамика показателей variability сердечного ритма до и после радиочастотной абляции лёгочных вен и левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий // *Анналы аритмологии*. – 2009. – Т. 6, № 2. – С. 63–73.
64. Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Гуреев С. В. Катетерная изоляция лёгочных вен и абляция ганглионарных сплетений левого предсердия: сравнение двух стратегий лечения пароксизмальной фибрилляции предсердий // *Артериальная гипертензия*. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 29–33.
65. Кривошеев Ю. С., Башта Д. И., Симонян А. А. и др. Катетерная изоляция лёгочных вен с медикаментозным тестированием «скрытого» атриовенозного проведения, выявлением внелёгочных триггеров и высокочастотной стимуляцией ганглионарных сплетений левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2018. – Т. 22, № 3. – С. 39–48. – DOI: 10.21688/1681-3472-2018-3-39-48.
66. Житкова О. Э., Северова Е. В., Барышникова Н. Г. Влияние катетерной изоляции устьев лёгочных вен на прогноз пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса // *Креативная кардиология*. – 2023. – Т. 17, № 3. – С. 359–366. – DOI: 10.24022/1997-3187-2023-17-3-359-366.
67. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2002 Jun 11;105(23):2753-9. doi: 10.1161/01.cir.0000018443.44005.d8. PMID: 12057990
68. Iaizzo P.A. (Ed.) *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices*. Totowa, NJ: Humana Press; 2005. ISBN: 1-58829-443-9
69. Bonnemeier H, Wiegand U.K., Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 2003. 107(5): p. E41-1; author reply E41-1
70. Macedo P., Patel S.M., Bisco S.E., Asirvatham S.J. Septal accessory pathway: anatomy, causes for difficulty, and an approach to ablation. *Indian Pacing Electrophysiol. J.* 2010;10(7):292–309

71. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59:256–262. doi: 10.1016/0002-9149(87)90795-8
72. Brignole M, Aksu T, Calò L, Debruyne P, Deharo JC, Fanciulli A, Fedorowski A, Kulakowski P, Morillo C, Moya A, Olshansky B, Piotrowski R, Stec S, Wichterle D. Clinical controversy: methodology and indications of cardioneuroablation for reflex syncope. *Europace.* 2023 May 19;25(5):euad033. doi: 10.1093/europace/euad033. PMID: 37021351; PMCID: PMC10227654
73. Sammito S, Böckelmann I. Reference values for time- and frequency-domain heart rate variability measures. *Heart Rhythm.* 2016 Jun;13(6):1309-16. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.02.006. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26883166.
74. Calkins H., Brugada J., Packer D.L., et al., HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace*, 2007. 9(6): p. 335-79.
75. Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Волковская И. В. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование // *Анналы аритмологии.* – 2009. – № 4. – С. 21–32.
76. Бойцов С. А., Белозерцева И. В., Кучмин А. Н. Возрастные особенности изменения показателей вариабельности сердечного ритма у практически здоровых лиц // *Вестник аритмологии.* – 2002. – № 26. – С. 57–60.
77. Люсов В. А., Волов Н. А., Гордеев И. Г., Динамика показателей вариабельности ритма сердца в клинике острого периода инфаркта

- миокарда // Российский кардиологический журнал. – 2007. – № 3 (65). – С. 58–63.
78. Дадашова Г. М. Гендерные и возрастные особенности вариабельности сердечного ритма у практически здоровых лиц // Профилактическая медицина. – 2015. – Т. 18, № 2. – С. 54–58. – DOI: 10.17116/profmed201518254-58.
79. Болобонкина Т. А., Минаева Н. В., Филимонова Е. И., Интякова А. С. Динамика показателей вариабельности ритма сердца у медицинских специалистов экстренных служб // Медицина катастроф. – 2024. – № 1. – С. 39–43. – DOI: 10.33266/2070-1004-2024-1-39-43.
80. Kautzner J, St'ovicek P, Anger Z, Savlíková J, Malik M. Utility of short-term heart rate variability for prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med.* 1998;141:69-73. PMID: 9684488.
81. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59:256–262. doi: 10.1016/0002-9149(87)90795-8
82. Usui H., Nishida Y. The very low-frequency band of heart-rate variability represents the slow recovery component after a mental stress task // *PLoS ONE.* – 2017. – Vol. 12, № 8. – e0182611. – DOI: 10.1371/journal.pone.0182611
83. Karemaker J.M. An introduction into autonomic nervous function // *Physiological Measurement.* – 2017. – Vol. 38, № 5. – P. R89–R118. – DOI: 10.1088/1361-6579/aa6782.
84. Bloch Thomsen P. E., Jons C., Raatikainen M. J. P. et al. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: The CARISMA study // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122, № 13. – С. 1258-1264. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.902148 La Rovere M.T. et al. Autonomic Markers in Hypertension. *Hypertension.* 2018.
85. Whelton P. K., Carey R. M., Aronow W. S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood

- pressure in adults // Hypertension. – 2018. – Vol. 71, № 6. – С. e13-e115. – DOI: 10.1161/HYP.0000000000000065
86. Lamotte G., Lenka A. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: What is new? // Neurology: Clinical Practice. – 2022. – Vol. 12, № 5. – С. e112-e115. – DOI: 10.1212/CPJ.000000000000200068.
87. Татарский Б.А. Бессимптомная форма фибрилляции предсердий. Сердечная недостаточность, 2001. №5: том 2.
88. Бокерия Л.А., Ревитшвили А.Ш. Современные подходы к нефармакологическому лечению фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии 2006 №45: стр. 5–16.
89. Бокерия, Л.А., Ревитшвили, А.Ш., Фибрилляция предсердий: новые подходы к интервенционному лечению. Вестник Российской академии медицинских наук, 2009. №1: стр. 4-9.
90. Langmuur S. J. J., Taverne Y. J. H. J., van Schie M. S., Bogers A. J. J. C., de Groot N. M. S. Optimization of intra-operative electrophysiological localization of the ligament of Marshall // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2022 – Vol. 9. – Art. 1030064. –DOI: 10.3389/fcvm.2022.1030064.
91. Chen Y.C., Pan N.H., Cheng C.C., et al., Heterogeneous expression of potassium currents and pacemaker currents potentially regulates arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes. J Cardiovasc Electrophysiol, 2009. 20(9): p. 1039-45.
92. Елесин Д.А., Романов А.Б., Туров А.Н., Шабанов В.В., Якубов А.А., Стенин И.Г., Лосик Д.В., Артеменко С.Н., Панфилов С.В., Покушалов Е.А. Радиочастотная абляция пароксизмальной и длительно персистирующей форм фибрилляции предсердий: 1-летний период наблюдения с помощью непрерывного подкожного мониторингирования. Вестник аритмологии, 2011. №70: стр. 5-11.
93. Лян Е.В., Яшин С.М., Клюквин А.С., et al. Ранний рецидив после катетерного лечения фибрилляции предсердий - как долго может длиться "слепой" период? Вестник аритмологии, 2009. № 57: стр. 57-62.

94. Оганов Р.Г., Бокерия Л.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. Вестник аритмологии, 2010. №59: стр. 53-77.
95. Allessie M., Ausma J., Schotten U., Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 2002. 54(2): p. 230-46.
96. Двали М.Л., Сергуладзе С.Ю., Сопов О.В., Кваша Б.И., Хугаев Г.А., Собственные результаты гистологического исследования парасимпатических ганглиев: поиск безопасных и эффективных зон для депарасимпатизации сердца., Креативная кардиология. 2024; 2024; 18(4): 415-426
97. Allessie M.A., Boyden P.A., Camm A.J., et al., Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation*, 2001. 103(5): p. 769-77.
98. Bourrier F, Duchateau J, Vlachos K, Lam A, Martin CA, Takigawa M, Kitamura T, Frontera A, Cheniti G, Pambrun T, Klotz N, Denis A, Derval N, Cochet H, Sacher F, Hocini M, Haïssaguerre M, Jais P. High-power short-duration versus standard radiofrequency ablation: Insights on lesion metrics. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018 Nov;29(11):1570-1575. doi: 10.1111/jce.13724. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30168230.
99. Anderson K.P., Stinson E.B.Mason J.W., Surgical exclusion of focal paroxysmal atrial tachycardia. *Am J Cardiol*, 1982. 49(4): p. 869-74.
100. Andrade J.G., Khairy P., Verma A., et al., Early recurrence of atrial tachyarrhythmias following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2012. 35(1): p. 106-16.
101. Anguera I., Brugada J., Roba M., et al., Outcomes after radiofrequency catheter ablation of atrial tachycardia. *Am J Cardiol*, 2001. 87(7): p. 886-90.
102. Berenfeld O., Mandapati R., Dixit S., et al., Spatially distributed dominant excitation frequencies reveal hidden organization in atrial fibrillation in the Langendorff-perfused sheep heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000. 11(8): p. 869-79.
103. Sakamoto S., Schuessler R.B., Lee A.M. *et al.* "Vagal denervation and reinnervation after ablation of ganglionated plexi." *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2010;139(2):444-452.

104. Tang L.Y.W., Hawkins N.M., Ho K. *et al.* (CIRCA-DOSE Investigators). “Autonomic Alterations After Pulmonary Vein Isolation in the CIRCA-DOSE (Cryoballoon vs Irrigated Radiofrequency Catheter Ablation) Study.” *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(5):e018610. Bertaglia E., Stabile G., Senatore G., et al., Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrence after circumferential anatomical pulmonary vein ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2005. 28(5): p. 366-71.
105. Botto G.L., Padeletti L., Santini M., et al., Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009. 20(3): p. 241-8.
106. Brignole M., Alboni P., Benditt D.G., et al., Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope-update 2004. Executive Summary. *Eur Heart J*, 2004. 25(22): p. 2054-72.
107. Calkins H., Reynolds M.R., Spector P., et al., Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009. 2(4): p. 349-61.