



Кардионейроабляция в лечении нейрокардиогенных обмороков и функциональных брадиаритмий. Обзор литературы

Горев М. В.¹, Рзаев Ф. Г.^{2,3}, Вахрушев А. Д.⁴, Михайлов Е. Н.⁴

Не угасает интерес к автономной нервной регуляции сердечно-сосудистой системы. Изменения активности автономной нервной системы участвуют в патогенезе острых и хронических состояний, таких как синусовая брадикардия, остановка синусового узла и атриовентрикулярная блокада, вазовагальный обморок и другие типы синкопальных состояний. Традиционные способы профилактики и лечения подобных состояний включают изменения образа жизни, фармакотерапию и, в определенных обстоятельствах, имплантацию электрокардиостимулятора, однако во многих случаях они не способны ни устранить симптомы, ни излечить данное заболевание. Мы провели описательный обзор наиболее значимых публикаций, посвященных исследованию эффективности и разработке методики кардионейроабляции у пациентов с вазовагальными обмороками и нейрогенными функциональными брадиаритмиями — дисфункцией синусового узла и нарушениями атриовентрикулярной проводимости. Эта методика позволяет эффективно предупреждать рецидивы нейрокардиогенных обмороков, снижать склонность к функциональным брадиаритмиям за счет устранения патологического парасимпатического тонуса от сердца. Кардионейроабляция позволяет устранить показания для имплантации электрокардиостимулятора или отсрочить ее выполнение.

Ключевые слова: кардионейроабляция, атриовентрикулярная блокада, нейрокардиогенный обморок, синкопе, вазовагальный, дисфункция синусового узла.

Отношения и деятельность. Работа частично выполнена в рамках государственного задания (Регистрационный номер НИОКТР 124021600052-5).

¹ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; ²ГБУЗ ГКБ им. И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; ³ФГБОУ ВО Российский университет медицины, Москва; ⁴ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Горев М. В.* — врач-аритмолог, ORCID: 0000-0003-1300-4986, Рзаев Ф. Г. — к.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции; доцент кафед-

ры кардиологии, ORCID: 0000-0002-4094-7771, Вахрушев А. Д. — к.м.н., с.н.с. научно-исследовательской лаборатории нейромодуляции научно-исследовательского отдела аритмологии института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-0200-7674, Михайлов Е. Н. — д.м.н., профессор, декан факультета послевузовского и дополнительного образования, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии института медицинского образования, руководитель научно-исследовательской лаборатории нейромодуляции научно-исследовательского отдела аритмологии института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-6553-9141.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drgorevmv@gmail.com

АВБ — атриовентрикулярная блокада, АВУ — атриовентрикулярный узел, АД — артериальное давление, АНС — автономная нервная система, ВВО — вазовагальный обморок, ВЧС — высокочастотная стимуляция, ГС — ганглионарное сплетение, ДИ — доверительный интервал, КНА — кардионейроабляция, КТ — компьютерная томография, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, РЧА — радиочастотная абляция, СУ — синусовый узел, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭСБН — экстракардиальная стимуляция блуждающего нерва, ¹²³I-МИБГ — ¹²³I-метайодобензилгуанидином.

Рукопись получена 09.12.2024

Рецензия получена 19.12.2024

Принята к публикации 27.12.2024



Для цитирования: Горев М. В., Рзаев Ф. Г., Вахрушев А. Д., Михайлов Е. Н. Кардионейроабляция в лечении нейрокардиогенных обмороков и функциональных брадиаритмий. Обзор литературы. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4S):6206. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6206. EDN WNTMBA

Cardioneuroablation in the treatment of neurocardiogenic syncope and functional bradyarrhythmias. A literature review

Gorev M. V.¹, Rzaev F. G.^{2,3}, Vakhrushev A. D.⁴, Mikhailov E. N.⁴

Interest in the autonomic regulation of the cardiovascular system does not wane. Changes in autonomic nervous system activity are involved in the pathogenesis of acute and chronic conditions, such as sinus bradycardia, sinus arrest and atrioventricular block, vasovagal syncope and other types of syncopal conditions. Traditional methods of prevention and treatment of such conditions include lifestyle changes, pharmacotherapy and, in some cases, pacemaker implantation, but in many cases they are unable to eliminate the symptoms or cure the disease. We conducted a descriptive review of the most significant publications on effectiveness and development of the cardiac neuroablation technique in patients with vasovagal syncope and neurogenic functional bradyarrhythmias — sinus node dysfunction and atrioventricular conduction disorders. This technique allows to effectively prevent neurocardiogenic syncope relapses, reduce the tendency to functional bradyarrhythmias by eliminating pathological parasympathetic tone. Cardioneuroablation allows to eliminate indications for pacemaker implantation or to delay its implementation.

Keywords: cardiac neuroablation, atrioventricular block, neurocardiogenic syncope, syncope, vasovagal, sinus node dysfunction.

Relationships and Activities. The work was partially carried out within the state assignment (Registration number NIOKTR 124021600052-5).

¹City Clinical Hospital № 52, Moscow; ²Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow; ³Russian University of Medicine, Moscow; ⁴Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Gorev M. V.* ORCID: 0000-0003-1300-4986, Rzaev F. G. ORCID: 0000-0002-4094-7771, Vakhrushev A. D. ORCID: 0000-0002-0200-7674, Mikhailov E. N. ORCID: 0000-0002-6553-9141.

*Corresponding author: drgorevmv@gmail.com

Received: 09.12.2024 Revision Received: 19.12.2024 Accepted: 27.12.2024

bradyarrhythmias. A literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2024; 29(4S):6206. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6206. EDN WNTMBA

For citation: Gorev M. V., Rzaev F. G., Vakhrushev A. D., Mikhailov E. N. Cardio-neuroablation in the treatment of neurocardiogenic syncope and functional

Ключевые моменты

- Кардионейроабляция — альтернативный метод лечения вазовагальных обмороков и функциональных нейрогенных брадиаритмий (нарушений атриовентрикулярной проводимости или дисфункции синусового узла).
- Перед имплантацией электрокардиостимулятора необходимо дообследование пациента для исключения нейрогенной природы брадиаритмии и решения вопроса о возможности и необходимости в выполнении кардионейроабляции, позволяющей избежать имплантации электрокардиостимулятора или отсрочить ее выполнение.

Не угасает интерес к автономной нервной регуляции сердечно-сосудистой системы. Изменения активности автономной нервной системы (АНС) участвуют в патогенезе острых и хронических состояний, таких как синусовая брадикардия, остановка синусового узла (СУ) и атриовентрикулярная блокада (АВБ), вазовагальный обморок (ВВО) и другие типы синкопальных состояний [1-10]. Традиционные способы профилактики и лечения подобных состояний включают изменения образа жизни, фармакотерапию и, в определенных обстоятельствах, имплантацию электрокардиостимулятора (ЭКС), однако во многих случаях они не способны ни устранить симптомы, ни излечить данное заболевание [11, 12]. Перечисленные состояния чаще встречаются у молодых людей без структурной патологии сердца и связаны с относительно более высоким тонусом парасимпатической нервной системы по сравнению с симпатической. Тем не менее аналогичные нарушения баланса АНС могут наблюдаться и у пожилых людей, и у людей со структурными заболеваниями сердца [13, 14].

Заполнением существующего пробела в возможностях лечения стала кардионейроабляция (КНА). Как относительно новый способ лечения, КНА основывается на понимании того, что АНС и сердечно-сосудистая система тесно интегрированы между собой с наличием множественных механизмов обратной связи [15-21]. На поверхности сердца ранее были идентифицированы области преимущественного скопления парасимпатических ганглионарных сплетений (ГС). Целенаправленная деструкция этих зон

Key messages

- Cardioneuroablation is an alternative treatment for vasovagal syncope and functional neurogenic bradyarrhythmias (atrioventricular conduction disorders or sinus node dysfunction).
- Before pacemaker implantation, additional examination of the patient is required to exclude the neurogenic bradyarrhythmia and consider cardiac neuroablation, which allows avoiding pacemaker implantation or delaying it.

приводит к частичной парасимпатической денервации сердца. Некоторые из ключевых принципов, определяющих эффективность КНА при ВВО, могут быть применены к другим состояниям с похожей нейрокардиогенной патофизиологической основой, включая некоторые варианты синусовой брадикардии, АВБ, гиперчувствительности каротидного синуса и другие формы ситуационных обмороков [15, 16]. В этом обзоре мы рассмотрим применение КНА в лечении нейрокардиогенных обмороков, синусовой брадикардии и АВБ.

Поэтому, по причине необходимости поиска методов лечения брадикардии, альтернативных имплантации постоянных ЭКС в последние годы, интерес к КНА в мире вырос. Однако результаты крупных клинических рандомизированных исследований в мировой литературе пока не опубликованы, поэтому в данной обзорной статье представлены результаты основных проведенных клинических исследований и клинических случаев, посвященных эффективности и безопасности КНА в качестве метода коррекции брадиаритмий.

Анатомия иннервации сердца

АНС является сложной системой с центральной регуляцией (преимущественно продолговатый и промежуточный мозг), регуляцией на уровне спинного мозга, паравертебральными и интрамуральными ганглиями, отдельными нервами. АНС непосредственно взаимодействует с хемо- и механорецепторами эффекторных органов. В сердце существует плотная сеть афферентных и эфферентных нервов, а также петли обратной связи, модулирующие генерацию сердечного импульса в СУ и проводимость через атриовентрикулярный узел (АВУ) и систему Гиса-Пуркинье, а также сократимость миокарда [4, 22-24]. Эта часть

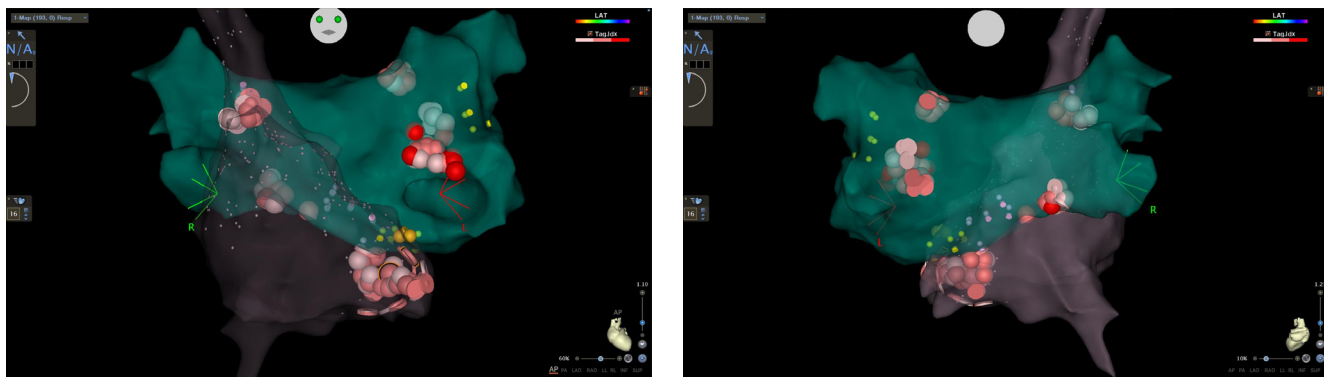


Рис. 1. Схематическое изображение анатомии ГС.

Примечание: сверху — вид спереди, передняя проекция. Снизу — вид сзади, задняя проекция. Красными точками обозначены места РЧА. Правое верхнее (переднее) ГС обозначено синим кругом, левое верхнее ГС — желтым, правое нижнее — красным, ГС связки Маршалла — зеленым, задне-медиальное ГС — фиолетовым. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

АНС интегрируется с более высокими уровнями и называется АНС сердца. Таким образом, АНС сердца существует на 2 уровнях: внешняя часть и внутренняя часть [25-30].

Частота генерации электрических импульсов в водителе ритма (в норме — синусовый узел) и скорость активации проводящей системы сердца регулируются относительно независимо от контроля высших вегетативных центров. Дисбаланс АНС сердца является одной из причин возникновения аритмий, в т.ч. брадикардии [31]. Более того, нарушение этой регуляции может проявляться функциональной синусовой брадикардией/асистолией, АВБ и повторяющимися эпизодами кардиоингибиторного обморока даже в отсутствие структурной патологии сердца [32, 33], а также способствовать развитию фибрилляции предсердий и желудочковой тахикардии [34-37].

Расположение ГС

ГС представляют собой скопления парасимпатических ганглиев, парасимпатических и симпатических нервов, сгруппированных на эпикардиальной поверхности сердца. ГС состоят из плотной сети взаимосвязанных нейронов, а также афферентных и эфферентных выходов [38].

На основе обширных анатомических исследований были определены места преимущественного расположения предсердных ГС [39]. Важно отметить, что плотность и распределение ГС могут значительно варьировать у разных людей [25].

Через связку/вену Маршалла также проходят соединительные нервы между внешней и внутренней АНС сердца, включающие парасимпатические волокна к левому предсердию (ЛП) и коронарному синусу и симпатические к левому желудочку [40]. Однако в номенклатуре, используемой для определения отдельных ГС разными авторами, существуют некоторые разночтения.

На основании анатомических исследований установлено, что преимущественная иннервация СУ

обеспечивается из верхнего правого предсердного ГС [38, 39]. Несмотря на физиологические эксперименты, которые показали, что удаление автономных ганглиев вокруг задне-медиального левого предсердного ГС устраняет отрицательные дромотропные эффекты стимуляции блуждающего нерва, не влияя на частоту синусового ритма, последовательные анатомические попытки определить нервы, которые идут к АВУ, были сложными из-за небольшого размера этих эндокардиальных нервов [38]. Однако постганглионарные волокна от задне-медиального левого предсердного ГС, нижнего правого предсердного ГС и вены Маршалла простираются к межпредсердной перегородке и, как полагают, иннервируют область АВУ [38, 41].

Примечательно, что эндокардиальная абляция вблизи СУ и АВУ в основном повреждает постганглионарные нервные волокна. Последствия аксонального повреждения кратковременны, учитывая, что тела нейронов остаются нетронутыми и могут регенерировать аксоны в здоровом сердце. Следовательно, автономная денервация, если не затрагивает тела нейрональных клеток, может быть кратковременной. По этой причине при КНА пытаются воздействовать на нейроны, расположенные в ГС, снижая вероятность реиннервации. Кроме того, абляция в месте впадения верхней полой вены в правое предсердие (ПП) сначала влияет на постганглионарные парасимпатические нервные волокна от верхнего правопредсердного ГС к СУ, что вызывает мгновенное увеличение частоты синусового ритма без предварительной вагусной реакции. В то же время абляция в местах расположения других ГС может вызывать транзиторную вагусную реакцию из-за стимуляции соответствующего ГС. Типичное местоположение ГС можно определить с использованием современных методов трехмерного электроанатомического картирования в электрофизиологической лаборатории, как показано на рисунке 1.

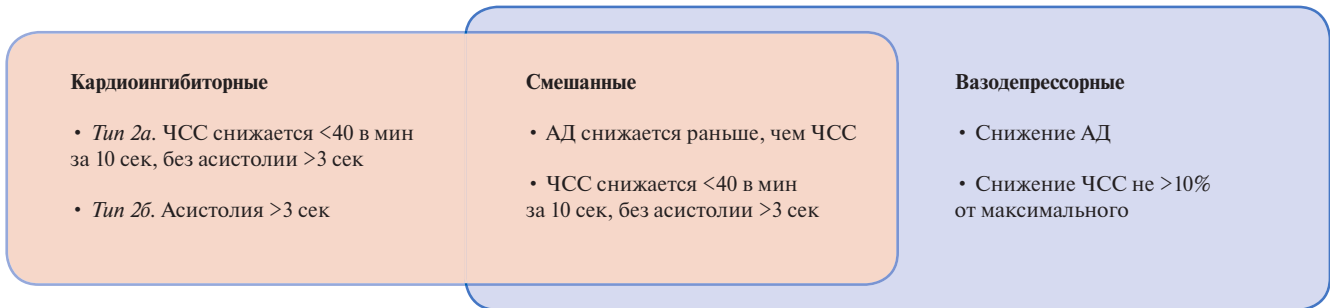


Рис. 2. Подтипы ВВО.

Сокращения: АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Роль КНА в лечении обмороков и вагусно-опосредованных брадиаритмий

Нарушения в работе АНС сердца могут вызывать ряд нейроопосредованных состояний, влияющих на сердечно-сосудистую систему, включая ВВО, ситуационные обмороки, гиперчувствительность каротидного синуса, вагус-опосредованную синусовую брадикардию/асистолию и вагус-опосредованную АВБ.

Нейрокардиогенные обмороки

Нейрокардиогенные обмороки представляют собой группу состояний, приводящих к временной потере сознания, и включают ВВО и ситуационные обмороки. ВВО является наиболее распространенной формой обморока и тесно ассоциирован с гиперваготонией. К 60 годам у 42% женщин и 32% мужчин уже был по крайней мере один эпизод обморока. Популяционные исследования показывают, что ВВО может встречаться у каждого третьего жителя планеты [42, 43]. Результаты традиционных методов лечения, включая повышенное потребление натрия хлорида и воды, увеличение физической активности, медикаментозная терапия с назначением мидодрина и флудрокортизона (исследование COMFORTS) не показали достаточной эффективности [44]. Основой нейрокардиогенного обморока являются гипотония и брадикардия, вызванные повышением тонуса блуждающего нерва на фоне воздействия определенных триггеров (эмоции/боль/длительное вертикальное положение тела) или повреждения и демиелинизация вагусных волокон [33]. Для ВВО были определены две категории сердечно-сосудистых реакций: кардиоингибиторная, которая характеризуется остановкой СУ, развитием АВБ или длительной брадикардией, и вазодепрессорная, при которой наблюдается выраженное депонирование крови в венозном русле из-за снижения периферического венозного тонуса (рис. 2) [45]. При вазодепрессорной реакции артериальная гипотония, как правило, является доминирующим признаком и не обязательно сопровождается брадикардией. Однако у многих людей наблюдается смешанная реакция, как с кардиоингибиторными, так и с вазодепрессорными компонентами.

У некоторых людей это может приводить к повторным эпизодам обмороков, которые могут привести к серьезным травмам (рис. 2).

Другим ключевым механизмом нейрокардиогенного обморока является синдром гиперчувствительности каротидного синуса, который характеризуется паузами ритма длительностью >3 с, иногда сочетающимися с падением систолического артериального давления (АД) более, чем на 50 мм рт.ст. при массаже каротидного синуса. В повседневной жизни такая реакция может быть вызвана быстрым движением головы, бритьем или объемными опухолями головы и шеи.

Понимание действующего механизма позволяет определить, какие способы лечения будут наиболее эффективными при нейрокардиогенном обмороке.

Центральным моментом в лечении ВВО (и других форм ситуационных обмороков), а также функциональной АВБ и синусовой брадикардии с помощью КНА является устранение эфферентного звена вагусного рефлекса.

Доказательства в поддержку КНА

Использование КНА в лечении ВВО и брадиаритмий было впервые описано Pachon JC, et al. в 2005г [46]. Основой этого подхода было то, что постганглионарные парасимпатические клетки, участвующие в кардиоингибиции, часто располагаются в стенке предсердий в эпикардиальных жировых отложениях, но могут быть идентифицированы и повреждены с помощью эндокардиального доступа [25].

В данное исследование был включен 21 пациент (средний возраст 48 лет) с нейрокардиогенными обмороками, функциональной АВБ высокой степени и/или синусовой брадикардией/асистолией. Чтобы установить локализацию ГС с эндокардиальной стороны, Pachon JC, et al. использовали спектральный анализ электрических потенциалов для определения различных паттернов (компактный и фибриллярный) электрической активации миокарда предсердий и отметили, что фибриллярный паттерн наблюдался в местах расположения нервных входов в миокард. В местах, демонстрирующих фибриллярный паттерн,

выполнялась абляция с целью устранения фракционированных потенциалов с частотой >300 Гц. Кроме того, они выполнили абляцию в заранее определенных анатомических местах, где, как известно, обычно присутствуют ГС, включая эпикардиальные жировые прослойки между аортой и верхней полой веной, между правой верхней легочной веной и ПП, а также в верхней части межпредсердной перегородки. Это исследование показало значительное уменьшение выраженности симптомов после КНА. Из 21 исследованных пациентов у 7 до операции были ВВО. В течение периода наблюдения в 9,2 мес. повторных эпизодов обморока не было. Кроме того, было статистически значимое уменьшение количества эпизодов симптомной брадикардии, вызванной АВБ высокой степени или дисфункцией СУ. Однако в последующем возникли важные вопросы, касающиеся техники выполнения операции, в частности, касающиеся способов локализации ГС и выбора целевых ГС для абляции [46].

Для повышения точности и интраоперационной оценки эффективности КНА Pachon EI, et al. провели следующее исследование, в котором использовалась оценка вагусной денервации сердца с помощью экстракардиальной стимуляции блуждающего нерва (ЭСБН). Стимуляцию проводили с помощью 4-полюсного электрода около яремного отверстия черепа ретроградно через верхнюю полую и внутреннюю яремную вены [16]. В этом исследовании стимуляция блуждающего нерва импульсным электрическим полем (1 В/кг веса тела до 70 В, ширина импульса 50 мс, частота 50 Гц в течение 5 с) до КНА вызывала транзиторную АВБ или асистолию. Отсутствие подобного ответа после КНА использовалось для контроля эффективности операции. У пациентов после абляции в местах фракционированных сигналов, наблюдалась практически полная вагусная денервация, что было продемонстрировано с помощью ЭСБН [16].

С тех пор было проведено несколько исследований, изучающих роль КНА в лечении ВВО и других состояний, опосредованных нейронами [47-50]. Aksu T, et al. оценили среднесрочный эффект КНА по сравнению с консервативной терапией у пациентов с доминирующим кардиоингибиторным механизмом [51]. Доля пациентов с отсутствием рецидива обморока составила 0,86 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,63-1,00) для группы КНА и 0,50 (95% ДИ: 0,30-0,82) для группы традиционного лечения в контрольной группе, подобранной с помощью псевдорандомизации. Baysal E, et al. проспективно включили 27 пациентов (возраст 34 ± 14 лет, 51,8% мужчин), перенесших КНА для лечения ВВО с преимущественно кардиоингибиторным ВВО [47]. При 12-мес. наблюдении все 27 пациентов оставались свободными от обмороков. Качество жизни, оцениваемое по шкале SF-36, значительно улучшилось. Аналогичным

образом, наблюдались значительные улучшения в областях подвижности, самообслуживания и обычной активности EQ-5D и оценка по опроснику EQ-VAS [46]. В другом исследовании КНА сравнивалась с постоянной ЭКС по эффективности и безопасности у пациентов с рецидивирующими кардиоингибиторными ВВО [49]. В группе КНА использовался подход с электроанатомическим картированием для обнаружения и абляции ГС. Двухкамерные трансвенные или безэлектродные ЭКС с функциями реакции на внезапное падение частоты собственного ритма и регуляции частоты стимуляции по закрытому контуру имплантировались с использованием стандартной техники. Первичной конечной точкой была свобода от обмороков. При наблюдении в течение 1 года 97% и 89% в группе КНА и ЭКС, соответственно, достигли первичной конечной точки (скорректированное отношение рисков 0,27, 95% ДИ: 0,06-1,24, $p=0,09$).

Стоит отметить, что все исследования, как правило, показывали значительное улучшение симптомов и снижение рецидивов синкопе, несмотря на различные методы идентификации ГС или выбора конкретных ГС для абляции. Кроме того, существует неоднородность в других важных факторах, таких как критерии отбора пациентов (чистые ВВО, или дисфункция СУ, или комбинация того и другого), используемый источник энергии, частичная или полная абляция ГС, конечные точки процедуры. Для содействия стандартизации этой методики, а также для отслеживания результатов был разработан регистр КНА для лечения рецидивирующего ВВО и симптоматической брадикардии (CNA-FWRD) [52].

Синдром гиперчувствительности каротидного синуса

Существует несколько небольших исследований, описывающих применение КНА в лечении гиперчувствительности каротидного синуса [53]. В одном случае абляция проводилась с использованием анатомического подхода, причем воздействия проводились на уровне перегородочной части верхней поллой вены, а также кзади от устья коронарного синуса. Конечные точки процедуры включали повышение частоты синусового ритма и отсутствие ответа на стимуляцию блуждающего нерва. Кроме того, наблюдалось повышение точки Венкебаха в АВУ [54]. Существуют важные вопросы относительно того, на какие нейронные входы следует ориентироваться в этой популяции и следует ли проводить частичную эндокардиальную денервацию или полную.

Zerpa Acosta JC, et al. описали случай рецидива синдрома каротидного синуса у пациента, ранее прошедшего лечение с помощью частичной КНА, которая была выполнена 6 мес. назад [55]. В первоначальной процедуре ГС были выбраны на основе результатов картирования фракционированных потенциалов, а также на основе анатомического подхода. Целевыми участками были верхнее правопредсердное ГС, сеп-

тальное ГС, заднемедиальное левопредсердное ГС и заднее правопредсердное ГС. Конечной точкой процедуры в первичной процедуре была вагусная денервация СУ блуждающего нерва, подтвержденная ЭСБН. Денервации АВУ не было. Во время последующей процедуры полная вагусная денервация была достигнута путем воздействий на заднюю поверхность левой верхней и левой нижней легочных вен, а также заднее медиальное ГС в обоих предсердиях и по крыше коронарного синуса. При таком подходе не наблюдалось рецидивов синдрома каротидного синуса, что подтверждает возможную роль полной вагусной денервации в этой популяции [55].

Однако, учитывая малочисленность исследований, изучающих это конкретное показание, потребуются дальнейшие исследования для подтверждения долгосрочной эффективности этого подхода, а также для определения его профиля безопасности.

Вагус-ассоциированная синусовая брадикардия/асистолия

Механизм, лежащий в основе развития дисфункции СУ, пока до конца не изучен, известно, что дисфункция может быть вызвана изменениями в самом СУ (дегенеративные заболевания, ишемия или инфаркт миокарда, воспаление и эндокринные нарушения) или изменениями, связанными с автономным дисбалансом [56].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по электрокардиостимуляции 2021г, гиперваготония является потенциально обратимой или поддающейся лечению причиной дисфункции СУ [57]. Механизмы, лежащие в основе гиперваготонии, включают повышенную возбудимость блуждающих нейронов.

В экспериментальном исследовании на животных показано, что хирургическое удаление жировой подушечки, расположенной у правой верхней легочной вены, а также между непарной веной и правой верхней легочной веной, привело к утрате угнетающего вагусного влияния на электрическую активность сердца [58].

Абляция предсердных ГС изучается как метод лечения симптомной синусовой брадикардии [59]. Zhao и др. исследовали 11 пациентов не пожилого возраста (средний возраст $45,9 \pm 10,9$ лет) с симптомной брадикардией, которым была проведена КНА [60]. У всех пациентов в этой группе наблюдалось уменьшение симптомов, связанных с брадикардией, с увеличением средней и минимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), которые сохранялись в течение всего периода наблюдения ($18,4 \pm 6,2$ мес.) [2]. В более крупном исследовании, проведенном Qin M, et al., 62 пациентам с симптомной брадикардией выполнялась "анатомическая" КНА [61]. Авторы обнаружили, что наибольший эффект после абляции был отмечен у пациентов моложе 50 лет (40/62) с уве-

личением частоты СУ на $19,3 \pm 9,9$ уд./мин и улучшением в 5 из 8 областей у 36 здоровых пациентов по опроснику Medical Outcomes Study Short-Form [61]. Абляция верхнего (переднего) правопредсердного ГС оказала наибольшее влияние на частоту синусового ритма в этой группе. Последующее исследование, проведенное Song Z-L, et al., сравнило стратегию тотальной абляции, нацеленной на все ГС, с упрощенной абляцией, нацеленной только на нижние (задние) ГС ПП и верхние (передние) ГС ПП у 73 пациентов с симптомной брадикардией [62]. Авторы не обнаружили никакой разницы в увеличении ЧСС между стратегиями абляции ($19,5 \pm 6,8$ уд./мин vs $20,5 \pm 5,9$ уд./мин, $p=0,485$) [62]. Аналогичным образом, в этом проспективном исследовании возраст отрицательно коррелировал с увеличением ЧСС после абляции. Другое исследование 6 пациентов подтвердило эти результаты, используя ЭСБН для проверки эффектов последовательной КНА на дисфункцию СУ [63]. Оно также подтвердило, что абляция верхнего правопредсердного ГС привела к значительному увеличению ЧСС и в этом случае к устранению склонности к остановке СУ, вызванной ЭСБН. В данном случае Chen W, et al. обнаружили увеличение ЧСС и исчезновение симптомов, которые сохранялись на протяжении всего исследования.

Вагус-ассоциированная АВБ

Атриовентрикулярное проведение осуществляется по АВУ и ряду специализированных волокон, называемых системой Гиса-Пуркинью [64, 65]. Активность АНС может корректировать проводимость по АВУ.

Выраженная активация парасимпатического тонуса может вызвать вагус-ассоциированную АВБ. Эти формы брадиаритмий обычно возникают как временные эпизоды и называются вагус-опосредованными, учитывая отсутствие структурного поражения атриовентрикулярной проводящей системы. Пациенты с вагус-ассоциированной АВБ могут иметь симптомы даже при отсутствии обморока; однако часто бывает трудно доказать причинно-следственную связь [66]. До последнего времени основой лечения неизлечимой АВБ была имплантация кардиостимулятора [49]. С учетом негативных последствий постоянной кардиостимуляции, значительный интерес представляют альтернативные методы коррекции АВБ [47].

Особенно сложную клиническую задачу лечение пароксизмальной АВБ представляет у молодых и здоровых пациентов без анамнеза структурных заболеваний сердца и КНА представляет собой один из вариантов для таких ситуаций [67]. Однако эксперты сходятся во мнении, что КНА следует рассматривать только при отсутствии структурной патологии и когда устранение вагусного тонуса считается потенциальным способом улучшения АВ проводимости. Таким образом, исключение дегенеративной и прогресси-

рующей патологии является ключевым фактором при отборе пациентов на КНА для лечения вагусопосредованной АВБ. Кроме того, если диагноз остается неоднозначным с имеющимися клиническими данными, то перед аблацией следует провести электрофизиологическое исследование с изучением проводимости и фармакологическими тестами.

В первой публикации о группе из 21 пациента с показаниями к лечению брадиаритмии, которым Pashon JC, et al. выполнили КНА, 7 пациентов имели преходящую АВБ высокой степени (3 пациента — только ночью). После КНА наблюдалось устранение склонности к АВБ у 6/7 пациентов (до аблации: точка Венкебаха 124 ± 22 уд./мин; интервал АН 87 ± 13 мс, рефрактерный период АВУ 430 ± 83 мс; после аблации: точка Венкебаха 160 ± 18 уд./мин; интервал АН 69 ± 18 мс, рефрактерный период АВУ 325 ± 55 мс) [40]. В этой группе у 3 пациентов выполнена аблация только в ПП [45].

Исследования на животных показали отличия в иннервации для СУ и АВУ, которые могут повлиять на технику аблации. В частности, эпикардальная жировая подушка между нижней полой веной и ЛП или заднемедиальное левопредсердное ГС могут быть преимущественной целью денервации у пациентов с вагус-ассоциированной АВБ [68].

Среди 241 лиц с симптомной АВБ у 12,9% пациентов была определена функциональная или вагусная АВБ, из которых у 59% АВБ носила постоянный характер [20]. В 31 случае выполнено 3D-электроанатомическое картирование и целевая аблация зон, в которых выявлены фрагментированные электрограммы, коррелирующие с участками ГС. Конечной точкой процедуры для исследователей было устранение положительного вагусного ответа во время радиочастотных воздействий. Двухпредсердная аблация была выполнена у 24 из 31 пациентов, в то время как 4 пациентам выполнен только левопредсердный и 3 пациентам — только правопредсердный этапы. Острый эффект процедуры наблюдался в 96,7%. Среди пациентов с персистирующей АВБ у 12 из 15 (80%) наблюдалось восстановление атриовентрикулярной проводимости 1:1 во время аблации в заднемедиальном левопредсердном ГС, тогда как у остальных 3 наблюдалось восстановление атриовентрикулярной проводимости при аблации в верхнем правопредсердном ГС. При наблюдении в течение $19,5 \pm 15$ мес. после КНА у всех пациентов не наблюдалось рецидива обмороков [20].

В самом крупном и недавно опубликованном международном многоцентровом ретроспективном регистре PIRE-CNA участвовало 20 медицинских учреждений. У 130 пациентов с симптомной преходящей и персистирующей АВБ была выполнена КНА под контролем электро-анатомического картирования с ЭСБН и без нее [69]. Острый успех процедуры был

достигнут в 96,2% случаев и был определен как достижение атриовентрикулярной проводимости 1:1 у пациентов с персистирующей АВБ в состоянии покоя и для пациентов с пароксизмальной АВБ достижение по крайней мере одного из следующих показателей: 75% от конечного интервала PR, зарегистрированного во время теста на реакцию атропина перед аблацией, сокращение интервала PR >25% или достижение конечной частоты СУ <75% от той, которая была зарегистрирована во время теста на реакцию атропина перед аблацией. Из 12 пациентов, которым не проводилась биатриальная аблация, 5 пациентов перенесли только аблацию в ПП, а 7 пациентов — только в ЛП. Острый успех процедуры был достигнут в 125 (96,2%) случаях. В течение медианного периода наблюдения 300 дней [150; 496] первичная конечная точка наступила в 17/125 (14%) случаях с острым успехом процедуры (рецидив АВБ у 9 и обморок у 8 пациентов). Опыт оператора и использование ЭСБН были схожи для пациентов с рецидивом и без. Наличие в анамнезе указания на фибрилляцию предсердий, гипертонию и ишемическую болезнь сердца ассоциировалось с более высокой частотой возникновения рецидива. Только 4 пациентам с рецидивами потребовалась имплантация ЭКС.

Таким образом, КНА может быть приемлемой альтернативой имплантации ЭКС у тщательно отобранных пациентов с функциональной/вагус-ассоциированной АВБ. КНА у таких пациентов приводит к повышению качества жизни. В среднесрочной перспективе результаты КНА по поводу АВБ могут быть менее выраженными, чем при других показаниях. Исключение органических и прогрессирующих патологических процессов, ответственных за возникновение АВБ, имеет решающее значение для долгосрочного успеха процедуры. Необходимы новые проспективные исследования для надежной оценки безопасности и эффективности КНА при вагус-ассоциированной АВБ и уточнения интраоперационной тактики аблации.

Практические аспекты КНА. Пошаговый алгоритм

Основываясь на своем опыте и данных литературы, мы предлагаем следующий поэтапный алгоритм подготовки и выполнения КНА у пациентов с нейро-кардиогенными обмороками и вагус-ассоциированными дисфункцией СУ и нарушениями атриовентрикулярной проводимости.

Этап 1. Отбор пациентов

Текущий опыт показывает, что КНА может быть наилучшим способом лечения для молодых людей с рефрактерным ВВО, рецидивирующими несмотря на коррекцию образа жизни и при максимальной возможной фармакотерапии [51, 69]. Роль тилт-теста в скрининге для этих пациентов неубедительна, но может рассматриваться для определения подтипа

Таблица 1

Характеристики пациента, свойственные эффективной КНА

Заболевание	Параметр	Вариант, выявляющий хороший прогноз КНА
Вазовагальный обморок	Механизм обморока	Преимущественно кардиоингибиторный вазовагальный обморок
	Ответ на в/в введение атропина	Повышение ЧСС >90 уд./мин или прирост 25% от исходного
	Ответ на тилт-тест	Кардиоингибиторный (снижение ЧСС <40 уд./мин за 10 сек) без асистолии (пауза >3 с) Кардиоингибиторный с асистолией
Дисфункция синусового узла	Зарегистрированная по ЭКГ во время симптомов	Постепенное снижение ЧСС для подтверждения повышения вагусного тонуса
Атриовентрикулярный блок	АВБ зарегистрированная по ЭКГ	Постепенное снижение ЧСС и удлинение PQ для подтверждения повышения вагусного тонуса
	Уровень аденозина в плазме	Высокий, но нет установленного порогового значения

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, КНА — кардионейроабляция, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма.

ВВО. Точный механизм ВВО и лежащие в его основе изменения гемодинамики требуют дальнейших исследований. Однако хорошо выполненный тилт-тест может прояснить патофизиологию ВВО, продемонстрировав временную связь между вазодепрессией и кардиоингибированием. Более того, используя стандартный алгоритм во время тилт-теста с одновременным непрерывным анализом ЧСС и систолического АД, можно достичь чувствительности 97,6% и специфичности 88,2% у пациентов с ВВО [70]. Для тех, у кого синусовая брадикардия и АВБ сочетаются, важно исключить обратимые причины этих состояний, такие как дисфункция щитовидной железы и прием ритм-урежающих лекарственных препаратов, а также некоторые состояния, достаточно редко ассоциирующиеся со значимой брадикардией (эрозии или язвенная болезнь желудка, желчекаменная болезнь). Также крайне важно убедиться, что имеющиеся симптомы связаны именно с повышенной активностью блуждающего нерва.

Это можно определить, подтвердив адекватный хронотропный ответ посредством блокады парасимпатической иннервации с помощью атропина сульфата. Для этого атропин вводится внутривенно (0,01 мг/кг) с непрерывным мониторингом электрокардиограммы (ЭКГ). Положительным считается ответ, если регистрируется увеличение ЧСС на 25% (или абсолютная частота СУ становится выше 90 уд./мин) в течение первых 15 мин после введения [71].

Для пациентов с преходящими АВБ и дисфункцией СУ ключевую роль играет тщательная оценка внутренних и внешних механизмов. Оценка ЭКГ во время синкопальных эпизодов может быть полезна в этой ситуации, чтобы отличить вагус-ассоциированную АВБ от АВБ, связанной с блокадой в 4 фазе потенциала действия. Первый вариант характеризуется прогрессирующим увеличением интервалов PR и удлинением интервала PR до возникновения АВБ. В таблице 1 обобщены признаки, указывающие на вероятный хороший клинический ответ на КНА.

Этап 2. Планирование операции

Учитывая возможную потребность доступа к левым отделам сердца, существенную продолжительность операции, вероятность эпизодов асистолии во время аблации и неприятных ощущений у пациента во время провокационных тестов, следует тщательно продумать вариант анестезиологического пособия. В настоящее время описано использование многоэлектродного электроанатомического картирования с использованием навигационных систем Carto (Biosense Webster; Irvine, Ca) и EnSite (Abbott; Chicago, IL) [72-74].

Этап 3. Картирование расположения ГС

Ранние исследования были сосредоточены на спектральном анализе локальных электрограмм. В последующем стала использоваться комбинация быстрого анализа преобразования Фурье и высокочастотной стимуляции (ВЧС) для обнаружения участков ГС [17]. В последнее время большинством операторов используется КНА под контролем электроанатомического картирования с реконструкцией ЛП и ПП, выявлением зон регистрации фрагментированных электрограмм, маркирования аблационных точек. Она ассоциируется с более коротким временем процедуры и флюороскопии при сохранении показателей успеха [48, 75, 76].

При выполнении аблации с прицелом на зоны фрагментированных электрограмм в предсердиях, следует учитывать ряд ограничений, влияющих на чувствительность и специфичность картирования. Например, на специфичность могут влиять фрагментированные электрограммы, вызванные другими причинами — фиброз предсердий, предшествующие аблации в предсердиях и наличие потенциалов легочных вен. Кроме того, было отмечено, что сердечная жировая ткань сердца может вызывать неоднородную активацию миокарда, создавая предпосылки к формированию фрагментированных электрограмм. Комбинация электроанатомического картирования фрагментированных электрограмм и анатомические

Таблица 2

Основные ГС и показания для КНА

Состояние	ГС
Кардиоингибиторный вазовагальный обморок	Верхнее правое ГС
	Нижнее правое ГС
	Верхнее левое ГС
	Нижнее левое ГС
Вагус-ассоциированная дисфункция синусового узла	Верхнее правое ГС
	Нижнее правое ГС
Вагус-ассоциированное нарушение атриовентрикулярной проводимости	Заднемедиальное лево-предсердное ГС
	ГС связки Маршалла

Сокращение: ГС — ганглионарное сплетение.

критерии позволяют повысить эффективность выполнения КНА.

В 2014г Ben-Haim S, et al. [77] впервые показали, что скintiграфия миокарда с ^{123}I - метайодобензилгуанидином (^{123}I -МИБГ) (захватывается пресинаптическими нервными окончаниями постганглионарных нейронов) может указывать локализацию ГС. Накопление ^{123}I -МИБГ в эпикардиальных жировых подушечках ЛП может быть спроецировано на данные контрастной компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии сердца и далее импортироваться в систему трехмерного электроанатомического картирования. В указанном исследовании все, кроме двух участков фокального поглощения ^{123}I -МИБГ, были подтверждены у 5 из 12 пациентов.

Stirrup J, et al. [78] определили протокол однофотонной эмиссионной КТ высокого разрешения для идентификации ГС с высокой точностью (81%) по сравнению с ВЧС в этих местах. В недавно опубликованном исследовании была протестирована способность эпикардиальной жировой ткани по данным КТ указывать на предпочтительные места абляции при КНА [79]. Несмотря на значительную изменчивость в расположении и размере таких областей, эпикардиальный жир, идентифицированный с помощью КТ, продемонстрировал хорошую корреляцию с фрагментированной электрограммой и вагусным ответом на участки ВЧС.

Этап 4. Решение о том, какие ГС необходимо устранить

У пациентов с ВВО, демонстрирующих кардиоингибиторную реакцию без значимой АВБ, радиочастотные аппликации осуществляются в следующем порядке: верхнее левопредсердное ГС, ГС вены Маршалла, нижнее левопредсердное ГС, верхнее правое предсердное ГС и нижнее правое предсердное ГС через ЛП. Поскольку устранение вагусных реакций во время радиочастотной абляции (РЧА) может служить маркерами эффективности абляции, воздействие в области верхнего правого предсердно-

го ГС в первую очередь может устранить постганглионарные волокна к СУ и ослабить вагусные реакции во время абляции вокруг левосторонних ГС. Кроме того, может выполняться дополнительная абляция в верхних отделах заднеперегородочной стенки в ПП для устранения верхнего правого предсердного ГС. Рутинная абляция в заднемедиальном левопредсердном ГС у пациентов с ВВО нежелательна из-за тесной связи между целевой областью и АВУ. В случае сопутствующей АВБ к процедуре следует добавить абляцию этого ГС через ЛП. У пациентов с синусовой брадикардией/асистолией может быть выбрана селективная абляция верхних и нижних ГС как конечного общего пути иннервации блуждающего нерва СУ. У пациентов с АВБ можно попробовать выполнить абляцию заднемедиального левого предсердного ГС и ГС вены Маршалла. Однако для достижения желаемого ответа атриовентрикулярной проводимости может потребоваться расширенная абляция на другие участки ГС.

Есть некоторые доказательства в пользу целенаправленного воздействия на определенные ганглии в зависимости от варианта вагус-индуцированного состояния. Хотя по этому вопросу нет консенсуса, предлагаемая система представлена в таблице 2.

Этап 5. Выбор энергии абляции

РЧА является основным способом выполнения КНА. Обычно она выполняется в режиме контролируемой мощности с использованием ирригационных катетеров. В медицинской литературе существуют некоторые различия в применении мощности и продолжительности поражения [80]. Чаще используется мощность 30 Вт по задней стенке и крыше ЛП и 40 Вт в остальных областях. В некоторых клиниках используется РЧА с высокой мощностью и короткими аппликациями.

После криобаллонной изоляции легочных вен некоторые авторы отмечали частичную парасимпатическую денервацию сердца, наподобие такой же, как и после РЧА [37]. Кроме того, в условиях эксперимента изучалось применение лазерной абляции для КНА [36].

Этап 6. Интраоперационная оценка эффективности. Конечные точки КНА

Конечная точка процедуры варьируется в зависимости от показаний и от того, было ли желание достичь полной вагусной денервации или нет. Отсутствие реакции на атропина сульфат в конце процедуры является приемлемой конечной точкой в случаях, когда были предприняты попытки полной денервации. Однако, учитывая длительный эффект атропина, повторное тестирование невозможно. В связи с этим в качестве альтернативного метода оценки вагусной денервации могут использоваться ЭСБН или локальная ВЧС. Перспективным способом интраоперационной оценки полноты парасимпатической денервации является тест с фенилэфрином. Этот селективный альфа-адреномиметик вызывает кратковременное повышение периферического сосудистого сопротивления в большом круге кровообращения, что приводит к повышению АД и рефлекторному повышению вагусного тонуса на сердце. При выполнении теста до КНА в сочетании с инвазивным электрофизиологическим исследованием, он позволяет оценить возможности вагусного снижения частоты синусового ритма и точки Венкебаха. В процессе КНА с помощью теста с фенилэфрином возможно выявление неполного эффекта и принятие решения о дополнительных воздействиях. Перед окончанием процедуры контрольный тест помогает подтвердить отсутствие замедления синусового ритма и сохранение высокой точки Венкебаха при проведении через АВУ. Для теста используется капельное введение фенилэфрина со скоростью 3–6 мкг/кг/мин. В качестве критических точек для остановки теста рассматриваются повышение систолического АД >180 мм рт.ст. или снижение частоты сердцебиения <35 уд./мин или переход в атриовентрикулярный узловой ритм [81].

Этап 7. Послеоперационное наблюдение

Учитывая отсутствие результатов долгосрочного наблюдения после КНА, важно тщательно наблюдать за всеми пациентами. Контроль ЭКГ может осуществляться путем периодического мониторинга ЭКС, имплантируемыми петлевыми регистраторами. По мере необходимости возможно выполнение повторных тилт-тестов. Обязательна периодическая оценка симптомов после КНА, по мере необходимости. Следует рассмотреть возможность расширенного наблюдения более 3–5 лет для определения долгосрочной эффективности и безопасности вагусной денервации. Оптимальная методика последующего наблюдения (например, холтеровское или имплантируемое

мониторирование, провокационные тесты, такие как массаж каротидного синуса, тест наклона головы вверх и маневры для ситуационного синкопе) должна быть определена в каждом конкретном случае.

Следует учитывать, что частично необратимая и долгосрочная потеря парасимпатических влияний после КНА приводит к снижению физиологической variability сердечного ритма, что может привести к длительному симпатическому доминированию, которое неблагоприятно для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Парасимпатическая иннервация имеет антиаритмические эффекты при наличии ишемии миокарда, следовательно устранение парасимпатических нейронов, не способных к регенерации, может привести к пожизненному симпатическому доминирующему состоянию и повышенной восприимчивости к желудочковым нарушениям ритма у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями из-за относительной симпатикотонии. В литературе имеется описание случая повреждения артерии СУ при воздействии на верхнее задне-септальное ГС в ПП. Безопасность процедуры должна быть изучена при долгосрочном наблюдении. В настоящее время не выработаны специализированные протоколы командного принятия решения, стандартизации процедуры КНА и последующего наблюдения пациентов. В настоящее время проводится не менее 12 клинических исследований, направленных на изучение КНА, в т.ч. инициированное в Российской Федерации многоцентровое рандомизированное исследование КНА против "ложной" процедуры при брадиаритмиях с твердой конечной точкой в виде имплантации ЭКС (clinical trials identifier, NCT06288633).

Заключение

Таким образом, КНА — это перспективный метод лечения нейрокардиогенных обмороков, функциональной АВБ и дисфункции СУ. Остается малоизученной долгосрочная эффективность КНА и последствия вагусной денервации сердца.

Имеющиеся сегодня научные данные свидетельствуют, что в случае с ВВО, КНА может использоваться как временная мера для подавления симптомов. В некоторых случаях преходящей АВБ и дисфункции СУ, особенно у молодых пациентов, КНА может быть выполнена в качестве альтернативы имплантации ЭКС.

Отношения и деятельность. Работа частично выполнена в рамках государственного задания (Регистрационный номер НИОКТР 124021600052-5).

Литература/References

1. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and Prognosis of Syncope. *N Engl J Med*. 2002;347:878-85. doi:10.1056/NEJMoa012407.
2. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39:1883-948. doi:10.1093/eurheartj/ehy037.
3. Shen W-K, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2017;136. doi:10.1161/CIR.0000000000000499.
4. Shields RW. Functional Anatomy of the Autonomic Nervous System. *J Clin Neurophysiol*. 1993;10:2-13. doi:10.1097/00004691-199301000-00002.
5. Goldberger JJ, Arora R, Buckley U, Shivkumar K. Autonomic Nervous System Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1189-206. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.064.
6. Westfall TC. Local regulation of adrenergic neurotransmission. *Physiol Rev*. 1977;57:659-728. doi:10.1152/physrev.1977.57.4.659.
7. Smolen AJ. Morphology of synapses in the autonomic nervous system. *J Electron Microscop Tech*. 1988;10:187-204. doi:10.1002/jemt.1060100205.
8. Ito M, Zipes DP. Efferent sympathetic and vagal innervation of the canine right ventricle. *Circulation*. 1994;90:1459-68. doi:10.1161/01.CIR.90.3.1459.
9. Crick SJ, Anderson RH, Ho SY, Sheppard MN. Localisation and quantitation of autonomic innervation in the porcine heart II: endocardium, myocardium and epicardium. *J Anat*. 1999;195:359-73. doi:10.1046/j.1469-7580.1999.19530359.x.
10. Aksu T, Yalin K, Mutluer FO, et al. The impact of the clinical diagnosis on the vagal response and heart rate after ganglionated plexus ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2022. doi:10.1007/s10840-022-01270-5.
11. Sra JS, Jazayeri MR, Avitall B, et al. Comparison of Cardiac Pacing with Drug Therapy in the Treatment of Neurocardiogenic (Vasovagal) Syncope with Bradycardia or Asystole. *N Engl J Med*. 1993;328:1085-90. doi:10.1056/NEJM199304153281504.
12. Romme JJ, Reitsma JB, Black CN, et al. Drugs and pacemakers for vasovagal, carotid sinus and situational syncope. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2013. doi:10.1002/CD004194.pub3.
13. Sridharan A, Bradford JS, Shivkumar K, Ajijola OA. Autonomic nervous system and arrhythmias in structural heart disease. *Auton Neurosci*. 2022;243:103037. doi:10.1016/j.autneu.2022.103037.
14. Calvillo L, Vanoli E, Andreoli E, et al. Vagal Stimulation, Through its Nicotinic Action, Limits Infarct Size and the Inflammatory Response to Myocardial Ischemia and Reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;58:500-7. doi:10.1097/FJC.0b013e31822b7204.
15. Pachon JC, Pachon EI, Cunha Pachon MZ, et al. Catheter ablation of severe neurally mediated reflex (neurocardiogenic or vasovagal) syncope: cardioneuroablation long-term results. *Europace*. 2011;13:1231-42. doi:10.1093/europace/eur163.
16. Pachon M EI, Pachon-Mateos JC, Higuti C, et al. Relation of Fractionated Atrial Potentials With the Vagal Innervation Evaluated by Extracardiac Vagal Stimulation During Cardioneuroablation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2020;13. doi:10.1161/CIRCEP.119.007900.
17. Aksu T, Golcuk E, Yalin K, et al. Simplified Cardioneuroablation in the Treatment of Reflex Syncope, Functional AV Block, and Sinus Node Dysfunction. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016;39:42-53. doi:10.1111/pace.12756.
18. Aksu T, Padmanabhan D, Shenthar J, et al. The benefit of cardioneuroablation to reduce syncope recurrence in vasovagal syncope patients: a case-control study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2022;63:77-86. doi:10.1007/s10840-020-00938-0.
19. Aksu T, Guler TE, Bozyel S, Yalin K. Selective vagal innervation principles of ganglionated plexi: step-by-step cardioneuroablation in a patient with vasovagal syncope. *J Interv Card Electrophysiol*. 2021;60:453-8. doi:10.1007/s10840-020-00757-3.
20. Aksu T, Gopinathannair R, Bozyel S, et al. Cardioneuroablation for Treatment of Atrioventricular Block. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2021;14:E010018. doi:10.1161/CIRCEP.121.010018.
21. Linz D, Stavrakis S. Cardioneuroablation for vasovagal syncope: How to move beyond "learning by burning"? *J Interv Card Electrophysiol*. 2022. doi:10.1007/s10840-022-01232-x.
22. Aksu T, Gopinathannair R, Gupta D, Pauza DH. Intrinsic cardiac autonomic nervous system: What do clinical electrophysiologists need to know about the "heart brain"? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32:1737-47. doi:10.1111/jce.15058.
23. Levy MN. Brief Reviews. *Circ Res*. 1971;29:437-45. doi:10.1161/01.RES.29.5.437.
24. Levy MN, Zieske H. Autonomic control of cardiac pacemaker activity and atrioventricular transmission. *J Appl Physiol*. 1969;27:465-70. doi:10.1152/jappl.1969.27.4.465.
25. Armour JA. Potential clinical relevance of the 'little brain' on the mammalian heart. *Exp Physiol*. 2008;93:165-76. doi:10.1113/expphysiol.2007.041178.
26. Fedele L, Brand T. The Intrinsic Cardiac Nervous System and Its Role in Cardiac Pacemaking and Conduction. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2020;7:54. doi:10.3390/jcdd7040054.
27. Fernholm M. On the development of the sympathetic chain and the adrenal medulla in the mouse. *Zeitschrift für Anat und Entwicklungsgeschichte*. 1971;133:305-17. doi:10.1007/BF00519305.
28. Becker RF, Grunt JA. The cervical sympathetic ganglia. *Anat Rec*. 1957;127:1-14. doi:10.1002/ar.1091270102.
29. Kawashima T. The autonomic nervous system of the human heart with special reference to its origin, course, and peripheral distribution. *Anat Embryol (Berl)*. 2005;209:425-38. doi:10.1007/s00429-005-0462-1.
30. Ellison JP, Williams TH. Sympathetic nerve pathways to the human heart, and their variations. *Am J Anat*. 1969;124:149-62. doi:10.1002/aja.1001240203.
31. Manolis AA, Manolis TA, Apostolopoulos EJ, et al. The role of the autonomic nervous system in cardiac arrhythmias: The neuro-cardiac axis, more foe than friend? *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31:290-302. doi:10.1016/j.tcm.2020.04.011.
32. Lee S, Wellens HJJ, Josephson ME. Paroxysmal atrioventricular block. *Heart Rhythm*. 2009;6:1229-34. doi:10.1016/j.hrthm.2009.04.001.
33. Guo YP, McLeod JG, Baverstock J. Pathological changes in the vagus nerve in diabetes and chronic alcoholism. *J Neurol Neurosurg; Psychiatry*. 1987;50:1449-53. doi:10.1136/jnnp.50.11.1449.
34. Chen P-S, Chen LS, Fishbein MC, et al. Role of the Autonomic Nervous System in Atrial Fibrillation. *Circ Res*. 2014;114:1500-15. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.303772.
35. Schauerer P, Scherlag BJ, Patterson E, et al. Focal Atrial Fibrillation: Experimental Evidence for a Pathophysiologic Role of the Autonomic Nervous System. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12:592-9. doi:10.1046/j.1540-8167.2001.00592.x.
36. Vakhruшев AD, Condori Leandro EI, Korobchenko LE, et al. Laser catheter ablation of atrial zones with ganglionated plexi: impact on atrial fibrillation inducibility and the risk of esophageal damage in experimental settings. *J Arrhythmology*. 2024;31:44-53. doi:10.35336/VA-1209.
37. Rachkova II, Sergeeva OA, Gorev MV, et al. Additional left atrial lesions improve the effect of cryoballoon pulmonary vein isolation in paroxysmal atrial fibrillation patients. *J Arrhythmology*. 2023;30:27-34. doi:10.35336/VA-2023-2-04.
38. Pauza DH, Skripka V, Pauziene N, Stropus R. Morphology, distribution, and variability of the epicardial neural ganglionated subplexuses in the human heart. *Anat Rec*. 2000;259:353-82. doi:10.1002/1097-0185(20000801)259:4%3C353::AID-AR10%3E3.0.CO;2-R.
39. Armour JA, Murphy DA, Yuan B-X, et al. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec*. 1997;247:289-98. doi:10.1002/(SICI)1097-0185(199702)247:2%3C289::AID-AR15%3E3.0.CO;2-L.
40. Nakagawa H, Scherlag BJ, Patterson E, et al. Pathophysiologic basis of autonomic ganglionated plexus ablation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009;6:S26-34. doi:10.1016/j.hrthm.2009.07.029.
41. Ulphani JS, Arora R, Cain JH, et al. The ligament of Marshall as a parasympathetic conduit. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2007;293:H1629-35. doi:10.1152/ajpheart.00139.2007.
42. Shen W-K, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:e39-110. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.003.
43. Ganzeboom KS, Mairuhu G, Reitsma JB, et al. Lifetime Cumulative Incidence of Syncope in the General Population: A Study of 549 Dutch Subjects Aged 35-60 Years. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:1172-6. doi:10.1111/j.1540-8167.2006.00595.x.
44. Sheldon RS, Grubb BP, Olshansky B, et al. 2015 Heart Rhythm Society Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Postural Tachycardia Syndrome, Inappropriate Sinus Tachycardia, and Vasovagal Syncope. *Heart Rhythm*. 2015;12:e41-63. doi:10.1016/j.hrthm.2015.03.029.
45. Jardine DL. Vasovagal Syncope. *Cardiol Clin*. 2013;31:75-87. doi:10.1016/j.ccl.2012.10.010.
46. Pachon JC, Pachon EI, Pachon JC, et al. "Cardioneuroablation" — new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation. *EP Eur*. 2005;7:1-13. doi:10.1016/j.eupc.2004.10.003.
47. Baysal E, Mutluer FO, Dagsail AE, et al. Improved health-related quality of life after cardioneuroablation in patients with vasovagal syncope. *J Interv Card Electrophysiol*. 2022. doi:10.1007/s10840-022-01420-9.
48. Aksu T, De Potter T, John L, et al. Procedural and short-term results of electroanatomic-mapping-guided ganglionated plexus ablation by first-time operators: A multicenter study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2022;33:117-22. doi:10.1111/jce.15278.
49. Gopinathannair R, Olshansky B, Turagam MK, et al. Permanent pacing versus cardioneuroablation for cardioinhibitory vasovagal syncope. *J Interv Card Electrophysiol*. 2022. doi:10.1007/s10840-022-01456-x.
50. Prata A, Katsuyama E, Scardini P, et al. Cardioneuroablation in patients with vasovagal syncope: An updated systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2024. doi:10.1016/j.hrthm.2024.07.103.
51. Aksu T, Chung MK. Cardioneuroablation for Cardioinhibitory Vasovagal Syncope: Rationale, Approaches, and Its Role in Long-Term Management. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2024;18:55-64. doi:10.1007/s12170-024-00736-7.
52. Aksu T, Tung R, De Potter T, et al. Cardioneuroablation for the management of patients with recurrent vasovagal syncope and symptomatic bradyarrhythmias: the CNA-FWRD Registry. *J Interv Card Electrophysiol*. 2024. doi:10.1007/s10840-024-01789-9.
53. Baskovski E, Ates B, Altin T, Akyurek O. Cardioneuroablation for carotid sinus syndrome mediated by complete atrioventricular block. *J Arrhythmia*. 2023;39:810-2. doi:10.1002/joa3.12915.

54. Palamà Z, Ruvo E De, Grieco D, et al. Carotid sinus hypersensitivity syncope: is there a possible alternative approach to pacemaker implantation in young patients? *Adv Interv Cardiol.* 2017;2:184-5. doi:10.5114/pwki.2017.67993.
55. Zerpa Acosta JC, Oliveira de Souza K, Ortencio FA, et al. Carotid sinus syndrome treated by cardioneuroablation: Is sinus node denervation enough? Insights from a syncope recurrence report. *Heart Rhythm Case Reports.* 2023;9:48-52. doi:10.1016/j.hrcr.2022.10.015.
56. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: Executive summary. *Heart Rhythm.* 2019;16:e227-79. doi:10.1016/j.hrthm.2018.10.036.
57. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(7):5159. (In Russ.) 2021 Рекомендации ESC по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии. Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):5159. doi:10.15829/1560-4071-2022-5159.
58. Ardell JL, Randall WC. Selective vagal innervation of sinoatrial and atrioventricular nodes in canine heart. *Am J Physiol.* 1986;251:H764-73. doi:10.1152/ajpheart.1986.251.4.H764.
59. Aksu T, Mutluer FO, Huang H. Cardioneuroablation for the treatment of vasovagal syncope and sinus bradycardia with atrial escape. *J Interv Card Electrophysiol.* 2022. doi:10.1007/s10840-022-01198-w.
60. Zhao L, Jiang W, Zhou L, et al. Atrial autonomic denervation for the treatment of long-standing symptomatic sinus bradycardia in non-elderly patients. *J Interv Card Electrophysiol.* 2015;43:151-9. doi:10.1007/s10840-015-9981-8.
61. Qin M, Zhang Y, Liu X, et al. Atrial Ganglionated Plexus Modification. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3:950-9. doi:10.1016/j.jacep.2017.01.022.
62. Song Z-L, Qin M, Liu X. Cardioneuroablation for the treatment of symptomatic bradycardia mediated by the cardiac autonomic nervous. *J Geriatr Cardiol.* 2023;20:615-7. doi:10.26599/1671-5411.2023.09.001.
63. Chen W, Liu Z, Xiao P, et al. Extracardiac Vagal Stimulation-Assisted Cardioneuroablation: Dynamically Evaluating the Impact of Sequential Ganglionated Plexus Ablation on Vagal Control of SAN and AVN in Patients with Sinoatrial Node Dysfunction. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9:188. doi:10.3390/jcdd9060188.
64. Kashou AH, Goyal A, Nguyen T, et al. Atrioventricular Block. *StatPearls.* 2024.
65. Orlov VN, Orlov MV. *Electrocardiography Guidelines.* 11th, add. ed. Moscow: MIA; 2023. p. 760. (In Russ.) Орлов В. Н., Орлов М. В. Руководство по электрокардиографии. 11-е изд., перераб. и доп. Москва: ООО "Издательство "Медицинское информационное агентство", 2023. 760 с. ISBN 978-5-9986-0506-2.
66. Alboni P, Holz A, Brignole M. Vagally mediated atrioventricular block: pathophysiology and diagnosis. *Heart.* 2013;99:904-8. doi:10.1136/heartjnl-2012-303220.
67. Pachonn JC, Pachon EI, Lobo TJ, et al. Syncope High-Degree AV Block Treated with Catheter RF Ablation without Pacemaker Implantation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:318-22. doi:10.1111/j.1540-8159.2006.00340.x.
68. Randall WC, Ardell JL, Wurster RD, Milosavljevic M. Vagal postganglionic innervation of the canine sinoatrial node. *J Auton Nerv Syst.* 1987;20:13-23. doi:10.1016/0165-1838(87)90077-4.
69. Aksu T, Piotrowski R, Tung R, et al. Procedural and Intermediate-term Results of the Electroanatomical-guided Cardioneuroablation for the Treatment of Supra-Hisian Second- or Advanced-degree Atrioventricular Block: the PIRECNA multicentre registry. *Europace.* 2024;26. doi:10.1093/europace/eaue164/7702740.
70. Virag N, Erickson M, Taraborrelli P, et al. Predicting vasovagal syncope from heart rate and blood pressure: A prospective study in 140 subjects. *Heart Rhythm.* 2018;15:1404-10. doi:10.1016/j.hrthm.2018.04.032.
71. Aksu T, Guler TE. Cardioneuroablation in the Management of Vasovagal Syncope, Sinus Node Dysfunction and Functional Atrioventricular Block: Patient Selection Based on Supporting Evidence. *J Atr Fibrillation.* 2019;13. doi:10.4022/jafib.2396.
72. Joza J, Gustavo Bravosi da Rosa L, Alturki A, et al. Cardioneuroablation as a strategy to prevent pacemaker implantation in young patients with vasovagal syncope. *IJC Hear Vasc.* 2024;51:101360. doi:10.1016/j.ijcha.2024.101360.
73. Piotrowski R, Baran J, Sikorska A, et al. Cardioneuroablation: comparison of acute effects of the right vs. left atrial approach in patients with reflex syncope: the ROMAN2 study. *Europace.* 2024;26. doi:10.1093/europace/eaue042/7601242.
74. John L, Mullis A, Payne J, et al. Fractionation Mapping of the Ganglionated Plexi for Cardioneuroablation. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2021;12:4473-6. doi:10.19102/icrm.2021120405.
75. Aksu T, Guler TE, Mutluer FO, et al. Electroanatomic-mapping-guided cardioneuroablation versus combined approach for vasovagal syncope: a cross-sectional observational study. *J Interv Card Electrophysiol.* 2019;54:177-88. doi:10.1007/s10840-018-0421-4.
76. Güler TE, Aksu T. Long-term Efficacy and Safety of Cardioneuroablation in Patients with Vagally Mediated Bradyarrhythmias. *e-Journal Cardiovasc Med.* 2020;8:28-34. doi:10.32596/ejcm.galenos.2020.02.07.
77. Ben-Haim S, Menichetti F, Roth N, et al. Localization of ganglionated plexi in patients with cardiac arrhythmia — A new application for 123I-mIBG SPECT. *J Nucl Med.* 2014;55:184.
78. Stirrup J, Gregg S, Baavour R, et al. Hybrid solid-state SPECT/CT left atrial innervation imaging for identification of left atrial ganglionated plexi: Technique and validation in patients with atrial fibrillation. *J Nucl Cardiol J.* 2020;27:1939-50. doi:10.1007/s12350-018-01535-5.
79. Markman TM, Khoshknab M, Santangeli P, et al. Feasibility of Computed Tomography-Guided Cardioneuroablation for Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol [Internet].* 2022;8:1449-50. doi:10.1016/j.jacep.2022.06.004.
80. Stavrakis S, Po S. Ganglionated Plexi Ablation: Physiology and Clinical Applications. *Arrhythmia Electrophysiol Rev.* 2017;6:186. doi:10.15420/aer2017.26.1.
81. Gorev MV, Nardaia SG, Petelko SV, et al. Baroreflex activity change after pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation. *J Arrhythmology.* 2023;30:44-50. doi:10.35336/VA-2023-2-06.