

<https://doi.org/10.35336/VA-2023-2-06>

<https://elibrary.ru/TAXIUU>

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ БАРОРЕФЛЕКСА ПОСЛЕ ИЗОЛЯЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

М.В.Горев¹, Ш.Г.Нардая², С.В.Петелько², О.В.Макарычева^{2,3}, Н.А.Гайдукова², О.А.Сергеева², Ф.Г.Рзаев^{2,3}

¹АО Семейный доктор, Россия, Москва, ул. Бакунинская, д. 1-3; ²ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени И.В.Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, ул. Яузская, д.11; ³ФГБОУВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» МЗ РФ, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1.

Цель. Целью данной работы явилось изучение интраоперационных изменений активности артериального барорефлекса, возникающих после катетерной изоляции легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Материал и методы исследования. С октября 2021 по июнь 2022 гг у 21 пациента с пароксизмальной фибрилляцией предсердий выполнена катетерная изоляция легочных вен на фоне синусового ритма. Всем пациентам до и после операции проведена оценка активности артериального барорефлекса с помощью пробы с фенилэфрином.

Результаты. После катетерной изоляции легочных вен отмечено снижение активности барорефлекса по сравнению с предоперационными значениями с 5,8 [3,5; 11,3] мс/мм рт.ст. до 0,3 [-0,1; 1,8] мс/мм рт.ст., $p<0,001$ при расчете по систолическому артериальному давлению и с 9,5 [5,1; 15,5] до 0,6 [0; 7,6] мс/мм рт.ст., $p=0,033$, при расчете по диастолическому артериальному давлению.

Выводы. У пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий после катетерной изоляции легочных вен происходит снижение активности артериального барорефлекса.

Ключевые слова: изоляция легочных вен; фибрилляция предсердий; вегетативная нервная система; артериальный барорефлекс; фенилэфрин; катетерная абляция; кардионейроабляция

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: исследование поддержано грантом Правительства Москвы на реализацию научно-практического проекта в медицине № 2212-12.

Рукопись получена: 04.09.2022 **Исправленная версия получена:** 17.02.2023 **Принята к публикации:** 03.03.2023

Ответственный за переписку: Горев Максим Васильевич, E-mail: DrGorevMV@gmail.com

М.В.Горев - ORCID ID 0000-0003-1300-4986, Ш.Г.Нардая - ORCID ID 0000-0001-9921-1323, С.В.Петелько - ORCID ID 0000-0002-5767-6533, О.В.Макарычева - ORCID ID 0000-0003-4180-0445, О.А.Сергеева - ORCID ID 0000-0001-6833-8938, Ф.Г.Рзаев - ORCID ID 0000-0002-4094-7771

Для цитирования: Горев МВ, Нардая ШГ, Петелько СВ, Макарычева ОВ, Гайдукова НА, Сергеева ОА, Рзаев ФГ. Изменение активности барорефлекса после изоляции легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2023;30(2): 44-50. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-2-06>.

BAROREFLEX ACTIVITY CHANGE AFTER PULMONARY VEIN ISOLATION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

M.V.Gorev¹, Sh.G.Nardaia², S.V.Petelko², O.V.Makarycheva^{2,3}, N.A.Gaidukova², O.A.Sergeeva², F.G.Rzaev^{2,3}

¹AO Family Clinic, Moscow, 1-3 Bakuninskaya str.; ²Clinical City Hospital named after I.V. Davydovsky, Russia, Moscow, 11 Yauzskaya str.; ³Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Russia, 20/1 Delegatskaya str.

Aim. To study the intraprocedural changes in baroreflex activity after catheter pulmonary vein isolation in paroxysmal atrial fibrillation patients.

Methods. From October 2021 to June 2022, sinus rhythm was registered at the start of procedure in 21 patients with paroxysmal atrial fibrillation admitted for catheter pulmonary vein isolation. Patients before and after procedure were tested with phenylephrine. Pre- and postoperative baroreflex activity and sinus rhythm rate were analyzed.

Results. After catheter pulmonary vein isolation, the baroreflex activity decreased from 5.8 [3.5; 11.3] ms/mmHg to 0.3 [-0.1; 1.8] ms/mmHg, $p<0.001$, based on systolic arterial pressure, and from 9.5 [5.1; 15.5] ms/mmHg to 0.6 [0; 7.6] ms/mmHg, $p=0.033$, based on diastolic arterial pressure.

Conclusion. Intraprocedural phenylephrine test allows to study the baroreflex activity changes and to assess the modification of cardiac autonomic innervation.

Key words: pulmonary vein isolation; atrial fibrillation; autonomic nervous system; arterial baroreflex; phenylephrine; catheter ablation; cardioneuroablation

Conflict of Interests: none.

Funding: the study was supported by a grant from the Government of Moscow for the implementation of a scientific and practical project in medicine No. 2212-12.

Received: 04.09.2022 **Revision Received:** 17.02.2023 **Accepted:** 03.03.2023

Corresponding author: Maxim Gorev, E-mail: DrGorevMV@gmail.com

M.V.Gorev - ORCID ID 0000-0003-1300-4986, Sh.G.Nardaia - ORCID ID 0000-0001-9921-1323, S.V.Petelko - ORCID ID 0000-0002-5767-6533, O.V.Makarycheva - ORCID ID 0000-0003-4180-0445, O.A.Sergeeva - ORCID ID 0000-0001-6833-8938, F.G.Rzaev - ORCID ID 0000-0002-4094-7771

For citation: Gorev MV, Nardaia ShG, Petelko SV, Makarycheva OV, Gaidukova NA, Sergeeva OA, Rzaev FG. Baroreflex activity change after pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(2): 44-50. <https://doi.org/10.35336/VA-2023-2-06>.

Катетерная изоляция легочных вен (ИЛВ) - наиболее эффективный способ лечения фибрилляции предсердий (ФП). Во время воздействий в области устья правой верхней и левой верхней легочных вен у некоторых пациентов отмечаются акселерация или замедление синусового ритма [1, 2]. Наиболее вероятно эти изменения вызваны парасимпатической денервацией сердца, связанной с аблацией интрамуральных вегетативных волокон и ганглиев [3]. Эти же волокна являются эффекторным звеном артериального барорефлекса (БР), регулирующего обратную зависимость частоты сердечных сокращений от величины артериального давления (АД) [4]. Изменения активности БР (АБР) в различных клинических ситуациях хорошо изучены [5, 6]. Известно также, что снижение АБР ассоциируется с ухудшением прогноза в различных группах пациентов [7-9]. «Золотым стандартом» для изучения АБР является тест с фенилэфрином (ФЭ) [5].

Учитывая влияние катетерной изоляции легочных вен на парасимпатическую иннервацию сердца у пациентов с фибрилляцией предсердий, мы предположили, что в процессе данной процедуры происходит снижение АБР и изучили этот параметр с помощью теста с фенилэфрином до и после выполнения воздействий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемая группа

В исследование включен 21 пациент, которым с октября 2021 года по июль 2022 года выполнялись процедуры катетерной ИЛВ. Критериями включения были возраст от 18 до 70 лет, наличие синусового ритма в начале операции. Критериями исключения являлось наличие у пациента в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, недостаточности кровообращения, ишемической болезни и порока сердца. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Демографические данные пациентов, включенных в исследование представлены в табл. 1.

Катетерная ИЛВ

Катетерная ИЛВ выполнялась под тотальной внутривенной анестезией без искусственной вентиляции легких (мидазолам, фентанил, пропофол) или комби-

нированной анестезией с искусственной вентиляцией легких (мидазолам, фентанил, пропофол, севофлуран, рокуроний). Через правую внутреннюю яремную и правую бедренную вены устанавливался 10-полюсный диагностический электрод в коронарном синусе, и выполнялась пункция межпредсердной перегородки под рентгеноскопическим контролем. С целью интраоперационной профилактики тромбоэмболических осложнений болюсно вводился гепарин в дозе 100 Ед/кг массы тела пациента с последующим поддержанием активированного времени свертывания на уровне 300-350 с.

При криобаллонной аблации, неуправляемый транссептальный интродьюсер (SR0 8F 61 см, Abbott, USA или Preface 8F 61см, Biosense-Webster, USA) менялся на управляемый интродьюсер CryoCath 12F (Medtronic, USA). Далее последовательно выполнялись крио-аппликации в левой верхней, левой нижней, правой нижней и правой верхней легочных венах длительностью по 240 с. с контролем электрической ИЛВ по записи с катетера Achieve Advance (Medtronic, USA). Воздействия в правых легочных венах выполнялись при стимуляции правого диафрагмального нерва для своевременного прекращения воздействия в случае ослабления проведения импульсов по нему.

При радиочастотной (РЧ) аблации пункция межпредсердной перегородки под рентгеноскопическим или внутрисердечным ультразвуковым контролем выполнялась дважды отдельно. В полость ЛП вводились управляемый циркулярный диагностический 20-полюсный электрод Lasso и абляционный электрод Smart Touch (Biosense-Webster, USA). Катетерная абляция выполнялась начиная с правых легочных вен в виде широкой антральной ИЛВ с последующей проверкой двунаправленной блокады проведения через созданные линии с помощью стимуляции изнутри вен с катетера Lasso и регистрации отсутствия электрической активности внутри легочных вен. В случаях развития во время операции или сохранения до конца процедуры ФП после проведения всех воздействий выполнялась электрическая кардиоверсия.

Оценка АБР

Для оценки АБР в нашем исследовании применялся тест с внутривенным введением ФЭ (Мезатон, Дальхимфарм, РФ) по стандартной методике [5]. Тест с ФЭ

выполнялся в условиях рентгеноперационной. Во время теста производилось мониторирование ЭКГ в 3 отведениях, ежеминутное измерение АД. Так как тест с ФЭ проводился в рамках процедуры катетерной абляции, то он выполнялся под тем же анестезиологическим пособием, которое требовалось для оперативного вмешательства. У первых 10 пациентов после первичного измерения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД инфузия начиналась с начальной скоростью 2-3 мкг/кг/мин и продолжалась в течение 3-5 мин с повторными измерениями ЧСС и АД каждые 1-2 мин. Если критерии окончания теста не были достигнуты, скорость инфузии последовательно повышалась на 2-3 мкг/кг/мин каждые 3-5 мин с фиксацией ЧСС и АД каждые 1-2 мин до достижения критериев окончания теста. Критериями окончания теста считались снижение ЧСС ниже 30 уд/мин или повышении систолического АД (САД) выше 180 мм рт.ст.

Конечная точка теста с ФЭ

АБР оценивалась, как степень нарастания интервала RR (разница между максимальным значением длительности интервалов RR в конце теста и значением RR перед началом введения ФЭ) на единицу повышения АД (разница между максимальным значением АД в конце теста и значением АД непосредственно перед началом введения ФЭ) и выражалась в мс / мм рт.ст. Расчет АБР производился по формуле: $АБР = \Delta RR / \Delta АД$

Статистическая обработка

Статистическая обработка данных проведена при помощи программного обеспечения SPSS Statistics 26.0 (IBM). Анализ на нормальность распределения проведен по методу Шапиро-Уилка (для малых выборок). Отличным от нормального считали распределение отклоняющееся от нулевой гипотезы с уровнем статистической значимости $p < 0,05$ (нулевая гипотеза - данные распределены нормально). Для описания непрерывных переменных использовались медиана и интерквартильный размах [Q1-Q3]. Описание дискретных величин представлено в абсолютных значениях и долях (%). Из средств сравнительного анализа применялся тест Макнемара для связанных выборок параметров с распределением, отличным от нормального. Уровень статистической значимости, при котором различия считались значимыми, составил $p < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Изменения показателей гемодинамики при введении ФЭ до и после ИЛВ

У 11 пациентов ИЛВ была выполнена с помощью криобаллонной абляции, у 10 - по методике РЧ абляции под контролем трехмерной нефлюроскопической навигации (Carto 3, Biosense Webster, USA). В среднем максимальная скорость введения ФЭ составила $2,96 \pm 1,3$ мг/кг/мин и существенно не отличалась до и после ИЛВ. При введении ФЭ до ИЛВ отмечалось значимое повышение показателей САД, ДАД, а также снижение ЧСС

(увеличение длительности RR). При повторном введении ФЭ после ИЛВ отмечалась аналогичная динамика со стороны показателей АД, в то время как ЧСС оставалась практически неизменной (табл. 2).

Изменение АБР после ИЛВ

Мы сравнили динамику гемодинамических показателей, а также зависимость ЧСС от АД, до и после ИЛВ (табл. 3). Прирост в длительности интервалов RR в ответ на введение ФЭ снизился после ИЛВ по сравнению с предоперационными значениями в среднем на 96% с 524 [324; 711] мс до 15 [-9; 119] мс, $p < 0,001$.

Наклон кривой зависимости ЧСС от АД у большинства пациентов после ИЛВ стал более пологим, чем был до операции. При этом обращают на себя внимание относительно стабильная частота синусового ритма до и после операции (длительность интервалов RR 953 [848; 1071] мс до операции и 882 [825; 1031] мс после операции, $p = 0,17$) и меньшая склонность к снижению ЧСС при повышении АД в ответ на введение ФЭ (рис. 1). После ИЛВ отмечено снижение значения АБР на 96% при расчете по САД (с 5,8 [3,5; 11,3] мс / мм.рт.ст. до 0,3 [-0,1; 1,8] мс / мм рт.ст., $p < 0,001$) и на 80% при расчете по ДАД (с 9,5 [5,1; 15,5] до 0,6 [0; 7,6] мс / мм рт.ст., $p = 0,033$), (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изменения вегетативной иннервации сердца при ИЛВ

Изменения частоты сердечного ритма при катетерной ИЛВ являются широко известным явлением. С.Рарроне с соавт. (2004) описали развитие синусовой брадикардии и даже остановки синусового узла с

Таблица 1.

Клинико-демографические данные пациентов

Параметр	Значение
Мужской пол, n (%)	12 (57)
Возраст, лет, Ме (25,75)	57 (54, 62)
Пароксизмальная ФП, n (%)	21 (100)
ФВ ЛЖ, %, Ме (25, 75)	60 (61,64)
ЛП, мм, Ме (25, 75)	41 (37,43)

Примечание: ФП - фибрилляция предсердий; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка; ЛП - левое предсердие.

Таблица 2.

Результаты тестов с ФЭ до и после ИЛВ

Параметр		Перед введением ФЭ	После введения ФЭ	p
До ИЛВ	САД, мм рт.ст.	110[99, 117]	166[144, 181]	<0,001
	ДАД, мм рт.ст.	72[64, 79]	98[88, 108]	<0,001
	RR, мс	953[848, 1071]	1482[1349, 1847]	<0,001
После ИЛВ	САД, мм рт.ст.	120[106, 126]	190[174, 200]	<0,001
	ДАД, мм рт.ст.	77[71, 86]	110[104, 119]	<0,001
	RR, мс	882[825, 1031]	870[808, 1165]	0,147

Примечание: здесь и далее ФЭ - фенилэфрин; ИЛВ - изоляция легочных вен; САД и ДАД - систолическое и диастолическое артериальное давление.

формированием продолжительных пауз во время РЧ воздействий в области устья левой верхней легочной вены. Повторные воздействия в указанной зоне приводили к постепенной элиминации отрицательного хронотропного эффекта, вероятно связанной с устранением вегетативной иннервации сердца [2]. С другой стороны, оперирующим аритмологам хорошо известны явления акселерации ритма при РЧ воздействии

в области устья правой верхней легочной вены [1] и устранения «вагусной» дисфункции синусового узла у некоторых пациентов, если она была до операции [10, 11]. Данные обстоятельства привели к коррекции последовательности воздействий в процессе ИЛВ во многих клиниках: вначале выполняется изоляция правых легочных вен, а затем левых. Кроме того, устранение склонности к брадиаритмиям у некоторых па-

циентов нашло отражение в рекомендациях по лечению ФП - пациентам с ФП-ассоциированными брадиаритмиями в первую очередь предпочтительно выполнять катетерную изоляцию легочных вен, а не имплантацию электрокардиостимулятора [12, 13].

Причина описанных явлений заключается в том, что в области устьев ЛВ располагаются ганглионарные сплетения [3], и во время воздействий в указанных анатомических зонах происходит их преднамеренное [14-17] или непреднамеренное [10] повреждение.

Выявленное в нашем исследовании снижение АБР также может быть обусловлено парасимпатической денервацией сердца, непреднамеренно происходящей при РЧ воздействиях в местах расположения околосердечных ганглионарных сплетений вокруг устьев легочных вен. Полученные нами данные подтверждают результаты исследований М. Miyoshi с соавт. (2020) и К. Styczkiewicz с соавт. (2019) о снижении АБР после ИЛВ у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП [18, 19], но в отличие от упомянутых исследований, в нашей работе показана возможность интраоперационной оценки АБР.

БР и способы оценки его активности

Впервые измерение АБР с помощью фармакологической пробы с ангиотензином [5], а затем с ФЭ [6] было предложено в 1969 году Оксфордской группой Н. S. Smyth с соавт. Затем в 1992 году «Оксфордская» методика была модифицирована Т. J. Ebert и А. W. Cowley, которые предложили последовательно вводить 100 мкг нитропрусида (деактивация барорецепторов) и 150 мкг ФЭ (прессорная активация БР), затем измерять вагусный и симпатический компоненты БР с помощью

Таблица 3.

Активность барорефлекса до и после ИЛВ

Параметр	До ИЛВ	После ИЛВ	p
ΔСАД, мм рт.ст.	82 (88, 99)	68 (55, 79)	0,003
ΔДАД, мм рт.ст.	56 (50, 63)	34 (22, 41)	<0,001
ΔRR, мс	524 (324, 711)	15 (-9, 119)	<0,001
АБР по САД, мс/мм рт.ст.	5,8 (3,5, 11,3)	0,3 (-0,1, 1,8)	<0,001
АБР по ДАД, мс/мм рт.ст.	9,5 (5,1, 15,5)	0,6 (0, 7,6)	0,033

Примечание: АБР - активность барорефлекса.

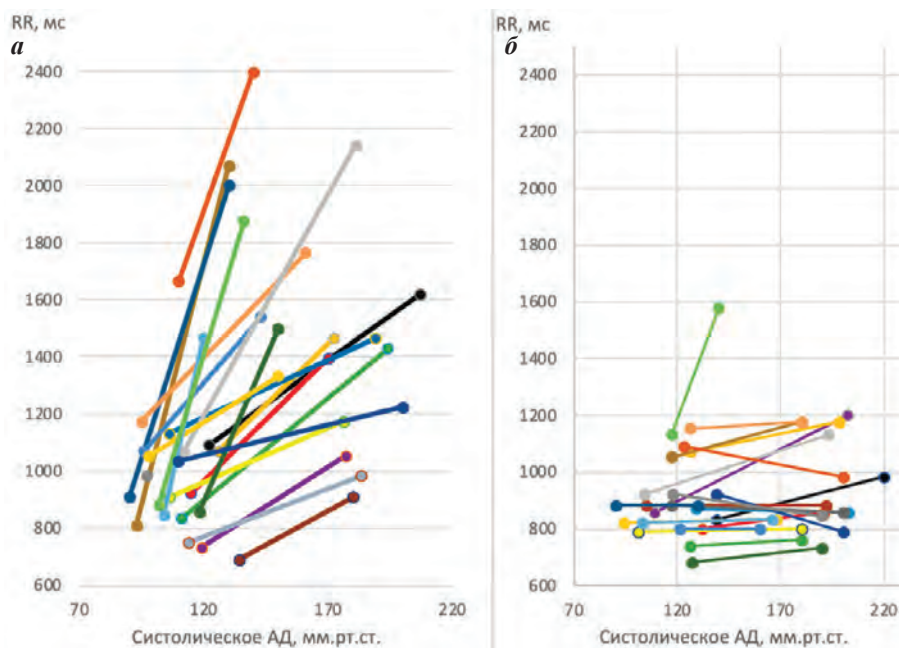


Рис. 1. Кривые зависимости интервалов RR синусового ритма от АД: а - перед изоляцией легочных вен (ИЛВ), б - после ИЛВ. В каждом отрезке левая точка характеризует значения RR и АД до введения фенилэфрина, правая - после.

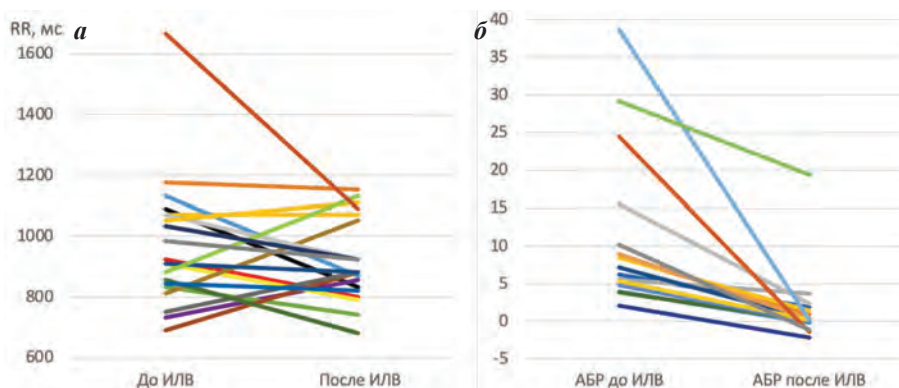


Рис. 2. Разнонаправленное изменение интервалов RR синусового ритма (а) после изоляции легочных вен (ИЛВ) и снижение значений активности барорефлекса (АБР) после ИЛВ (б).

оценки зависимости RR от АД и регистрации активности кожного симпатического нерва, соответственно [20]. Наряду с этой методикой оценка чувствительности БР возможна несколькими другими (неинвазивными) способами: метод последовательностей без контроля [21] или с контролем дыхания [22], оценка альфа-индекса при спектральном анализе [23], оценка реакции на горизонтальное положение с опущенным головным концом «поворотного» стола [24]). Часть методов оказывается невыполнима, непоказательна или противопоказана у некоторых категорий пациентов (при выраженной сердечной недостаточности, при наличии нарушений мозгового кровообращения в анамнезе и др.) [25], но в любой клинической ситуации возможно найти приемлемую методику, так как результаты исследования АБР с использованием различных способов в значительной степени коррелируют между собой [25-29]. В нашем исследовании изучались результаты теста с ФЭ, так как именно эта методика оценки АБР является наиболее легко выполнимой в условиях операционной.

Перспективы оценки БР в аритмологии

Определение АБР может быть использовано в острой оценке эффективности лечения некоторых заболеваний, развивающихся при патологии БР, и требующих устранения патологических нейрогенных влияний на сердце. К таким заболеваниям относятся постуральная ортостатическая синусовая тахикардия, вазо-вагальные синкопальные состояния, синдром гиперчувствительности каротидного синуса, синдром слабости синусового узла, пароксизмальные нарушения атриовентрикулярной проводимости и т.д.

Кроме того, имеются четкие данные о положительной корреляции между модификацией вегетативной (прежде всего парасимпатической) иннервации сердца и эффективностью катетерного лечения ФП [18, 30, 31]. В связи с этим, снижение АБР может рассматриваться как дополнительная конечная точка при катетерном лечении некоторых пациентов с ФП.

Ограничения исследования

К очевидным ограничениям нашего исследования, которые могли повлиять на точность его результатов, относятся малый объем и нерандомизированный характер выборки. Тем не менее, учитывая снижение ЧСС на фоне повышения АД при введении ФЭ у всех пациентов перед операцией и ослабление этих изменений после ИЛВ маловероятно, что увеличение объема выборки и рандомизация сильно изменили бы результаты исследования.

Отсутствие инвазивного мониторинга гемодинамики и непрерывного beat-to-beat измерения АД (по

данным E. Vanoli с соавт. (1994), аналогичного инвазивному по точности [4]) могло повлиять на аккуратность измерения АБР в нашей работе. Тем не менее, диапазон колебаний АД и ЧСС, который изучался в нашем исследовании, относился к начальной (восходящей) части кривой БР. На этом отрезке кривая характеризуется прямой положительной зависимостью ЧСС от АД. Повышение АД до цифр выше 200 мм рт.ст., когда кривая БР выходит на плато, не входило в задачи данного исследования. Объектом нашей работы был наклон кривой, для которого достаточно измерений в любых двух точках указанного отрезка.

Седация и другие методы общего обезболивания могут влиять на выраженность БР. В связи с этим разный уровень седации в начале и в конце операции мог быть причиной для переоценки или недооценки выявленных взаимосвязей. Более объективно судить об одинаковой выраженности влияния седации сознания на АБР до и после аблации можно было бы при наличии интраоперационного мониторингирования электрической активности головного мозга с помощью биспектрального индекса или определения энтропии. Так как данная работа представляет собой пилотное исследование, перечисленные методики измерения глубины седации не применялись в ней. Их использование планируется при дальнейшем изучении АБР в будущих работах.

Седация и другие методы общего обезболивания могут влиять на выраженность БР, включенных в наше исследование (возраст, женский пол, АГ, высокое давление в ЛП являются факторами, ассоциированными со снижением АБР) или разницей в методике введения ФЭ (в исследованиях с болюсным введением ФЭ как правило применялись более высокие дозы ФЭ, чем при внутривенной инфузии [32, 33]).

Еще одним ограничением нашего исследования являлось изучение только части функций рефлекса - а именно влияния гипертензии на частоту синусового ритма. В дальнейших работах планируется учесть этот аспект и изучить, как влияет гипотония, вызванная введением нитратов, на ритм до и после катетерной аблации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В процессе операции катетерной аблации ФП происходит парасимпатическая денервация сердца, выражающаяся в снижении АБР и акселерации синусового ритма. Интраоперационное исследование этих параметров может использоваться для оценки модификации вегетативной иннервации сердца при выполнении ИЛВ, кардионейроаблации и других процедур.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ketels S, Houben R, Van Beeumen K, Tavernier R, Duytschaever M. Incidence, timing, and characteristics of acute changes in heart rate during ongoing circumferential pulmonary vein isolation. *Europace*. 2008;10(12): 1406-1414. <https://doi.org/10.1093/europace/eun287>.
2. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary Vein Denervation Enhances Long-Term Benefit after Circumferential Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2004;109(3): 327-334. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000112641.16340.C7>.
3. Hou Y, Scherlag BJ, Lin J, et al. Interactive atrial neural network: Determining the connections between ganglionated plexi. *Heart Rhythm*. 2007;4(1): 56-63. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2006.09.020>.
4. Vanoli E, Adamson PB. Baroreflex Sensitivity: Methods, Mechanisms, and Prognostic Value. 1994;17(March): 434-446.
5. Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of

- arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res.* 1969;24(1): 109-121. <https://doi.org/10.1161/01.RES.24.1.109>.
6. Bristow JD, Honour AJ, Pickering GW, Sleight P, Smyth HS. Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation.* 1969;39(1): 48-54. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.39.1.48>.
7. Garcia R, Sosner P, Laude D, Hadjadj S, Herpin D, Ragot S. Spontaneous baroreflex sensitivity measured early after acute myocardial infarction is an independent predictor of cardiovascular mortality: Results from a 12-year follow-up study. *Int J Cardiol.* 2014;177(1): 120-122. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.09.100>.
8. Gouveia S, Scotto MG, Pinna GD, Maestri R, La Rovere MT, Ferreira PJSG. Spontaneous baroreceptor reflex sensitivity for risk stratification of heart failure patients: Optimal cut-off and age effects. *Clin Sci.* 2015;129(12): 1163-1172. <https://doi.org/10.1042/CS20150341>.
9. Garcia R, Degand B, Fraty M, et al. Baroreflex sensitivity assessed with the sequence method is associated with ventricular arrhythmias in patients implanted with a defibrillator for the primary prevention of sudden cardiac death. *Arch Cardiovasc Dis.* 2019;112(4): 270-277. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2018.11.009>.
10. Hocini M, Sanders P, Deisenhofer I, et al. Reverse remodeling of sinus node function after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with prolonged sinus pauses. *Circulation.* 2003;108(10): 1172-1175. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000090685.13169.07>.
11. Khaykin Y, Marrouche NF, Martin DO, et al. Pulmonary vein isolation for atrial fibrillation in patients with symptomatic sinus bradycardia or pauses. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15(7): 784-789. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2004.03279.x>.
12. Ревишвили АШ, Шляхто ЕВ, Попов СВ, и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантированных антиаритмических устройств. Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА). Новая редакция 2017. Москва. 2017, С.596. [Revishvili ASH, Shliakhto EV, Popov SV, et al. Clinical guidelines for electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implanted antiarrhythmic devices. All-Russian Scientific Society of Specialists in Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Cardiac Stimulation (VNOA). New edition 2017. Moscow. 2017, P. 596 (In Russ.)].
13. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5): 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
14. Katritsis DG, Giazitzoglou E, Zografos T, Pokushalov E, Po SS, Camm AJ. Rapid pulmonary vein isolation combined with autonomic ganglia modification: A randomized study. *Hear Rhythm.* 2011;8(5): 672-678. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.12.047>.
15. Gorev M V, Nardaia SG, Sergeeva OA. Long-term Success of Cardioneuroablation in a Patient with Tachy - Brady Syndrome and Syncope. 2021;12(October): 1-5. <https://doi.org/10.19102/icrm.2021.121001>.
16. Mikhaylov E, Kanidieva A, Sviridova N, et al. Outcome of anatomic ganglionated plexi ablation to treat paroxysmal atrial fibrillation: A 3-year follow-up study. *Europace.* 2011;13(3): 362-370. <https://doi.org/10.1093/europace/euq416>.
17. Pokushalov E, Romanov A, Shugayev P, et al. Selective ganglionated plexi ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Hear Rhythm.* 2009;6(9): 1257-1264. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.05.018>.
18. Miyoshi M, Kondo H, Ishii Y, et al. Baroreflex sensitivity in patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(24): e018019. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018019>.
19. Styczkiewicz K, Spadacini G, Tritto M, et al. Cardiac autonomic regulation in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Med.* 2019;20(5): 297-305. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000791>.
20. Ebert TJ, Cowley AW. Baroreflex modulation of sympathetic outflow during physiological increases of vasopressin in humans. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 1992;262(5): 31-5. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1992.262.5.h1372>.
21. Davies LC, Francis DP, Scott AC, Ponikowski P, Piepoli M, Coats AJS. Effect of altering conditions of the sequence method on baroreflex sensitivity. *J Hypertens.* 2001;19(7): 1279-1287. <https://doi.org/10.1097/00004872-200107000-00013>.
22. Davies LC, Francis D, Jurák P, Kára T, Piepoli M, Coats AJ. Reproducibility of methods for assessing baroreflex sensitivity in normal controls and in patients with chronic heart failure. *Clin Sci (Lond).* 1999;97(4): 515-522.
23. Robbe HW, Mulder LJ, Rüddel H, Langewitz WA, Veldman JB, Mulder G. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension.* 1987;10(5): 538-543. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.10.5.538>.
24. Takahashi N, Nakagawa M, Saikawa T, et al. Noninvasive assessment of the cardiac baroreflex: Response to downward tilting and comparison with the phenylephrine method. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(1): 211-215. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00158-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00158-8).
25. Davies LC, Francis DP, Jurák P, Kára T, Piepoli M, Coats AJS. Reproducibility of methods for assessing baroreflex sensitivity in normal controls and in patients with chronic heart failure. *Clin Sci.* 1999;97(4): 515-522. <https://doi.org/10.1042/CS19990135>.
26. Rudas L, Crossman AA, Morillo CA, et al. Human sympathetic and vagal baroreflex responses to sequential nitroprusside and phenylephrine. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 1999;276(5 45-5): 1691-1698. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1999.276.5.h1691>.
27. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Passantino A, et al. Comparison between noninvasive indices of baroreceptor

- sensitivity and the phenylephrine method in post-myocardial infarction patients. *Circulation*. 1998;97(14): 1362-1367. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.14.1362>.
28. Lord SW, Clayton RH, Hall MCS, et al. Reproducibility of three different methods of measuring baroreflex sensitivity in normal subjects. *Clin Sci*. 1998;95(5): 575-581. <https://doi.org/10.1042/cs0950575>.
29. Oosting J, Struijker-boudier HAJ, Janssen BJA. Validation of a continuous baroreceptor reflex sensitivity index calculated from spontaneous fluctuations of blood pressure and pulse interval in rats. *J Hypertens*. 1997;15(4): 391-399. <https://doi.org/10.1097/00004872-199715040-00010>.
30. Maj R, Borio G, Osório TG, et al. Predictors of cardiac neuromodulation achieved by cryoballoon ablation performed in patients with atrial fibrillation who were in sinus rhythm before the ablation. *Int J Cardiol*. 2020;310(xxxx): 86-91. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.01.033>.
31. Călburean PA, Osório TG, Sieira J, et al. High parasympathetic activity as reflected by deceleration capacity predicts atrial fibrillation recurrence after repeated catheter ablation procedure. *J Interv Card Electrophysiol*. 2021;60(1): 21-29. <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00687-9>.
32. Laitinen T, Hartikainen J, Vanninen E, Niskanen L, Geelen G, Länsimies E. Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. *J Appl Physiol*. 1998;84(2): 576-583. <https://doi.org/10.1152/jap-1998.84.2.576>.
33. Yee KM, Struthers AD. Aldosterone blunts the baroreflex response in man. *Clin Sci*. 1998;95(6): 687-692. <https://doi.org/10.1042/cs0950687>.