

РЕПЕРФУЗИОННЫЕ АРИТМИИ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ РАННЕЙ СТРАТЕГИИ ОТКРЫТИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ, ПАТОГЕНЕЗ, МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

^{1,2}Сорокина Е.А., ¹Занин С.А.

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, e-mail: elkina.ek@yandex.ru;

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, e-mail: elkina.ek@yandex.ru

Сердечно-сосудистые заболевания на сегодняшний день лидируют по количеству летальных случаев среди населения. Большой вклад в смертность от сердечно-сосудистых катастроф вносит ишемическая болезнь сердца, в частности острый инфаркт миокарда. Благодаря золотому стандарту лечения инфаркта миокарда – стратегии раннего открытия венечных артерий посредством чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики число смертей уменьшилось, однако все еще остается высоким. Это объясняется феноменом ишемии – реперфузии. К ранним и грозным реперфузионным осложнениям относятся жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости сердца, с формированием эктопического импульса как в желудочках, так и в предсердиях. Цель исследования – рассмотреть основные патогенетические звенья реперфузионных аритмий и возможные методы лечения нарушений ритма сердца. В данном исследовании были проанализированы 47 публикаций в научных базах сети Интернет (PubMed, Scopus, MedLine, elibrary.ru, КиберЛенинка). Рассмотрены основные звенья патогенеза постреперфузионных аритмий, а именно вклад триггерной активности, электролитного дисбаланса, свободнорадикального окисления и механизмов воспаления. Кроме того, показана роль симпатoadренальной системы и гиперкатехоламинемии в развитии аритмий после выполнения ангиопластики со стентированием инфаркт-связанной артерии. В связи с остро стоящим вопросом купирования жизнеугрожающих ритмов сердца продолжается поиск адекватной антиаритмической терапии, несмотря на большое количество пульсурежающих лекарственных препаратов и инвазивных методик купирования аритмий. Однако как лекарственная терапия, так и инвазивные методы лечения имеют большое количество побочных эффектов, в том числе развитие аритмий, и противопоказаний. В данной статье обсуждается возможность применения опиоидных пептидов как компонента стресс-лимитирующей системы, с целью снижения симпатoadренального влияния на миокард и, следовательно, нормализации ритма сердца.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, постреперфузионные аритмии, стресс-реализующая система, стресс-лимитирующая система, опиоидные пептиды

REPERFUSION ARRHYTHMIAS AS A COMPLICATION OF EARLY STRATEGY FOR OPENING THE CORONARY ARTERIES, PATHOGENESIS, TREATMENT METHODS

^{1,2}Sorokina E.A., ¹Zanin S.A.

¹Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Krasnodar, e-mail: elkina.ek@yandex.ru;

²Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after professor S.V. Ochapovskiy of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, e-mail: elkina.ek@yandex.ru

Cardiovascular diseases currently lead in the number of fatal cases among the population. The greatest contribution to mortality from cardiovascular catastrophes is made by ischemic heart disease, and in particular acute myocardial infarction. Thanks to the gold standard of myocardial infarction treatment - the strategy of early opening of coronary arteries, by means of percutaneous transluminal coronary angioplasty, the number of deaths has decreased, but still remains high. This is explained by the phenomenon of ischemia-reperfusion. Early and formidable reperfusion complications include life-threatening disturbances of the rhythm and conduction of the heart, with the formation of an ectopic impulse both in the ventricles and in the atria. The purpose of the study is to consider the main pathogenetic links of reperfusion arrhythmias and possible methods of treating heart rhythm disturbances. In this study, 47 publications in scientific Internet databases (PubMed, Scopus, MedLine, elibrary.ru, CyberLeninka) were analyzed. The main links in the pathogenesis of postreperfusion arrhythmias are considered, namely the contribution of trigger activity, electrolyte imbalance, free radical oxidation and inflammatory mechanisms. In addition, the role of the sympathoadrenal system and hypercatecholaminemia in the development of arrhythmias after angioplasty with stenting of the infarction-related artery is shown. In connection with the urgent issue of stopping life-threatening cardiac rhythms, the search for adequate

antiarrhythmic therapy continues, despite the large number of pulse-slowing drugs and invasive methods of stopping arrhythmias. However, both drug therapy and invasive treatment methods have a large number of side effects, including the development of arrhythmias, and contraindications. This article discusses the possibility of using opioid peptides as a component of the stress-limiting system to reduce the sympathoadrenal effect on the myocardium and, consequently, normalize the heart rhythm.

Keywords: acute myocardial infarction, post-reperfusion arrhythmias, stress-releasing system, stress-limiting system, opioid peptides

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) давно признаются мировым сообществом проблемой, достигшей масштабов пандемии. Демонстрируется глобальная распространенность среди населения разных возрастных групп основных ССЗ, в частности ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ), фиксируя высокую долю смертности и инвалидизации от этих заболеваний. За последние 20 лет наблюдается волнообразная динамика острого инфаркта миокарда (ОИМ), с тенденцией к увеличению частоты возникновения, внося свой вклад в структуру смертности [1]. 16 % всех летальных случаев приходится на долю ССЗ и отмечается их неуклонный рост. Так, к 2019 г. смертность от ССЗ увеличилась более чем на 2 млн и достигла 9 млн чел. [2].

На сегодняшний день существует ранняя реперфузионная стратегия лечения ОИМ, к которой относится первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или, при невозможности его выполнения, тромболитическая терапия. Ранняя ревазуляризация позволяет уменьшить зону некроза миокарда и улучшает клинические исходы острых сосудистых катастроф [3]. Однако она также может приводить и к увеличению очага повреждения. Это происходит в результате молекулярных механизмов, заключающихся в нарушении ионного баланса, повреждении мембран кардиомиоцитов, выработке активных форм кислорода, что в конечном итоге приводит к распространению некроза сердечной мышцы и другим фатальным осложнениям [4].

Одним из постреперфузионных осложнений являются нарушения ритма и проводимости сердца, на которые приходится около 5 % случаев [5]. Аритмии появляются в раннем реперфузионном периоде, некоторые из них носят неопасный транзиторный характер и зачастую не требуют коррекции [6]. Однако возникают нарушения ритма и проводимости сердца, несущие высокие риски для жизни.

Кроме описанных выше механизмов нарушения биоэнергетических процессов в миокарде, участвующих в возникновении аритмий, свой вклад вносит также активация симпатoadренальной системы и гиперкатехоламинемия [7]. Давно известен факт, что вегетативная нервная система регулирует работу сердечно-сосудистой системы, позволяя ей адаптироваться к различным повреждающим факторам, таким как ишемия, воспаление, стресс, боль. Это достигается путем равновесной работы симпатической и парасимпатической нервных систем. Однако нарушение этого равновесия является пусковым механизмом нарушения ритма и проводимости миокарда [8].

Существуют и эндогенные пептиды, выделяющиеся как в головном мозге, почках, так и в самом сердце, которые контролируют работу сердечно-сосудистой системы, действуя непосредственно на сердце, так и опосредованно через вегетативную нервную систему. Многими исследованиями доказано кардиопротективное влияние опиоидных пептидов на сердечную мышцу во время стресса, с активацией симпатoadреналовой системы [9]. Опиоидные пептиды, их предшественники и рецепторы к ним выделены не только в головном мозге, но и непосредственно в самом сердце и имеют отрицательный инотропный эффект, а также влияют на возбудимость кардиомиоцитов, непосредственно влияя на K^+ -каналы аномального выпрямления, приводя к уменьшению частоты сердечных сокращений [10]. Эти данные позволяют говорить о возможном антиаритмогенном эффекте эндогенных опиоидных пептидов и представляют интерес к дальнейшему изучению.

Современные методы лечения аритмий как лекарственными препаратами, так и инвазивными методиками, получили большое распространение и показывают положительные результаты в этом направлении [11]. Однако применение антиаритмогенных лекарственных препаратов и инвазивных методов лечения имеют противопоказания, побочные эффекты, и нередко сами методы лечения являются стимулами возникновения нарушений ритма и проводимости сердца [12]. Таким образом, остается актуальным вопрос поиска новых методов терапии аритмий.

Цель исследования – рассмотреть основные патогенетические звенья реперфузионных аритмий и возможные методы лечения нарушений ритма сердца (НРС).

Материалы и методы исследования

Для анализа данной проблемы были отобраны статьи в таких базах данных, как PubMed, Scopus, MedLine, elibrary.ru, КиберЛенинка, среди которых 44 статьи за 2014–2024 гг. Поиск информации осуществлялся с помощью ключевых слов «острый инфаркт миокарда», «реперфузионные аритмии», «гиперкатехоламинемия» «стресс-реализующая система» «стресс-лимитирующая система».

Результаты исследования и их обсуждение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 7 из 10 причин летальных исходов приходится на неинфекционные заболевания. В 2019 г. около 55 % смертности пришлось на сердечно-сосудистые, респираторные заболевания и неонатальную патологию. На сегодняшний день основной причиной летальных исходов в развитых странах, по данным ВОЗ, является патология сердечно-сосудистой системы [2].

Данные Росстата показывают снижение смертности от болезней системы кровообращения на 8,2 %, однако летальные исходы от неинфекционных болезней остаются на высоком уровне – 23,7 % [13].

В возникновении сосудистых катастроф, таких как острый инфаркт миокарда (ОИМ), лежат факторы риска. По разным данным их насчитывается около 300. К ним относятся возраст, пол, артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия и вредные привычки, эти факторы вносят основной вклад в возникновение и развитие ишемии миокарда. В клинической практике, как правило, у пациентов наблюдается 2–3 фактора риска и по данным некоторых исследований, наличие пяти факторов увеличивает количество летальных случаев в 12,5 раз. Кроме того, в последнее время отмечается рост встречаемости ОИМ у пациентов молодого возраста до 45 лет. В возникновении сосудистых катастроф молодой группы пациентов рассматривают патологию системы фибринолиза и сосудисто-тромбоцитарного компонента системы гемостаза, а также их дисбаланс [14].

С точки зрения морфологии ИМ – это гибель клеток сердечной мышцы в результате продолжительной ишемии. Таким образом, через 10–15 мин обнаруживаются первые ультраструктурные изменения в виде уменьшения содержания гликогена в клетках, утраты функции миофибрилл и разрыва сарколеммы. В митохондриях наблюдаются необратимые изменения. Прогрессируя, некроз распространяется от субэндокарда к субэпикарду в течение нескольких часов. При наличии коллатералей и прекодиционирования сердца этот период может удлиняться. Таким образом своевременная реперфузия уменьшает явления и последствия ишемии миокарда [15].

Однако развитие и внедрение стратегии раннего открытия коронарных артерий методом чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) со стентированием инфаркт-связанной артерии не всегда дает положительные результаты, и у некоторых пациентов сохраняется левожелудочковая дисфункция, что является риском возникновения внезапной сердечной смерти пациентов, зачастую вызванной жизнеугрожающими нарушениями ритма и проводимости сердца [16].

Кроме того, установлена временная взаимосвязь между проведением ЧТКА и регистрацией нарушений ритма сердца (НРС), более раннее начало проведения стентирования сопровождается большим риском развития НРС [17].

Распространенность различных форм нарушений ритма и проводимости

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из самых распространенных предсердных аритмий у пациентов со структурными изменениями миокарда и без таковых. Ее распространенность в популяции около 2–4 % и продолжает неуклонно расти. По прогнозам некоторых исследователей, к 2050 г. частота регистрации ФП увеличится в 2,5 раза [18].

У 70–80 % пациентов ФП развивается во время ОИМ и вносит большой вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Кроме того, ФП несет высокий риск

ишемических осложнений, частота возникновения нарушений мозгового кровообращения увеличивается в 5 раз [19].

Трепетание предсердий (ТП) является второй по встречаемости предсердной аритмией после ФП и зачастую сочетается с ней. Также отмечено, что частота встречаемости ТП увеличивается у пациентов при острых состояниях. Так, например, выявлено увеличение случаев регистрации ТП на 60 % у пациентов с ОИМ [20].

Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) – это желудочковое нарушение ритма сердца, которое регистрируется довольно часто, и связано это с возникновением ЖЭ у здоровых людей. При патологии сердечно-сосудистой системы ЖЭ может трансформироваться в желудочковую тахикардию и привести к возникновению ФП, что в свою очередь увеличивает риск внезапной сердечной смерти [21].

Кроме того, риск внезапной сердечной смерти (ВСС) увеличивается с возрастом и связанной с ним коронарной патологией, а также систолической дисфункцией. Однако известно, что ВСС может возникнуть и без предшествующей систолической дисфункции миокарда у пациентов [22]. Таким образом основной механизм ВСС связывают зачастую с электрической нестабильностью миокарда и нарушениями ритма сердца – желудочковой тахикардией (ЖТ), ФП и последующей асистолией.

Большинство смертей приходится на долю фибрилляции желудочков (ФЖ), и по некоторым данным составляет около 3–12 % пациентов, перенесших ОИМ, из них более 90 % погибают еще на догоспитальном этапе [23]. Риск развития ФЖ возрастает у пациентов после сосудистой катастрофы, особенно если у таких пациентов регистрировались частые, аллоритмические, политопные и групповые ЖЭ [24].

Одним из факторов риска развития ФЖ и ЖТ, кроме возраста, диаметра инфаркт-связанной артерии, относится реперфузия миокарда.

Патофизиологические аспекты возникновения аритмий

С патофизиологической точки зрения развитие аритмий происходит при двух условиях – наличия аритмогенного триггера и аритмогенного субстрата. Аритмогенным триггером служит преждевременный эктопический импульс (экстрасистола), который посредством механизма «реэнтри» может вызвать пароксизм аритмии. Аритмогенным субстратом же является структурно-функционально измененный миокард, зачастую наблюдаемый при ОИМ, когда происходит возбуждение афферентных нервных волокон миокарда и активация экспрессии рецепторов, отвечающих за аритмогенное моделирование желудочков [25].

Электрической нестабильности миокарда, как главной причине возникновения аритмий, отводится ведущая роль. В основе НРС при ОИМ лежит изменение мембранного потенциала, который развивается в результате нарушения работы АТФ-зависимых насосов

при гипоксии, вызванной острой ишемией. Таким образом происходит повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} и Na^+ , внеклеточного K^+ , что, в свою очередь, приводит к электрической нестабильности миокарда, особенно в пограничной зоне ишемизированной ткани, а также способствует электрофизиологической фрагментации миокарда желудочков, что и является субстратом для желудочковых аритмий. Нарушение мембранного потенциала и работы АТФ-зависимых насосов приводит к электролитному дисбалансу, что само по себе является триггером возникновения аритмий [26].

В этиопатогенезе аритмий при ИМ играет роль повышение автоматизма самих водителей ритма, первого, второго и третьего порядка, молекулярная и структурная перестройка пейсмекеров приводят к нарушению проводимости и возникновению аритмий по механизму «ре-ентри» [27].

Постреперфузионные аритмии

Золотым стандартом лечения ОИМ является ЧТКА с баллонированием или стентированием инфаркт-связанной артерии, которые дают возможность прекратить ишемическое повреждение кардиомиоцитов (КМЦ) и предотвратить новые приступы ангинозных болей [28].

Однако этому методу лечения сопутствует осложнение-синдром реперфузии миокарда. У 6 % пациентов, перенесших ЧКВ в первые четверо суток, отмечена впервые выявленная ФП. Процент встречаемости аритмий при этом возрастает с увеличением возраста, наличия гипертонической болезни (ГБ) и предшествующей СН [29].

В основе механизма ишемии-реперфузии лежит несколько процессов, которые тесно взаимосвязаны между собой, к ним относятся: окислительный стресс или «кислородный парадокс», кальциевая перегрузка КМЦ, нарушение внутриклеточного метаболизма с уменьшением, продуцируемого АТФ и накоплением кислых продуктов обмена, воспаление и повреждение КМЦ при восстановлении кровотока [30]. Также до сих пор представляет интерес роль ишемизированного миокарда в развитии аритмий. Регистрируется разность потенциалов в зоне инфаркта и пограничной с ним зоне нормального миокарда, что уже служит основой аритмогенеза. Кроме того, сама пограничная зона обладает медленной скоростью проведения импульса и является субстратом проведения повторных волн возбуждения [31].

При реперфузионном повреждении, в результате метаболического ацидоза нарушается работа ионных каналов, в результате чего в клетке содержание ионов Na^+ и Ca^{2+} увеличивается, что приводит к изменению потенциала действия КМЦ и электромеханической диссоциации в работе миокарда. Таким образом, аритмии при реперфузии развиваются за счет аномального или усиленного автоматизма и триггерной активности. Эти механизмы приводят

к спонтанным кальциевым осцилляциям, так называемой постишемической сократительной дисфункции (stunning myocardium) [7].

Однако существуют и иные точки зрения роли ионов Ca^{2+} в возникновении аритмий. Так, некоторые исследователи в своих моделях показали взаимосвязь КМЦ и сердечных фибробластов в возникновении аритмий. Доказано, что увеличение кальциевого тока в каналах L-типа КМЦ, в сочетании с потенциалом покоя в фибробластах, приводит к появлению ранней постдеполяризации КМЦ, что может лежать в основе аритмий. Реперфузионное повреждение миокарда приводит к гибели КМЦ, поэтому количество фибробластов, ответственных за поддержание целостной структуры и электромеханической функции сердца, увеличивается. И если в нормальном миокарде фибробластов значительно меньше КМЦ, и они не влияют на электрофизиологические особенности сердца, то при массивном повреждении миокарда, которое наблюдается при ОИМ и усугубляется во время реперфузии, фибробластов становится значительно больше. Эти события оказывают существенное влияние на механизмы распространения волн возбуждения в сердце, а замещенный миокард фибробластами и крупными миофибриллами является субстратом для электрической нестабильности сердца [32].

Еще один механизм в возникновении реперфузионных аритмий заключается в частичной деполяризации КМЦ и образовании пейсмекероподобной активности в процессе вымывания лактата и ионов K^+ из клеток. Это сопровождается инактивацией быстрых потенциалов действия и активацией медленных, что приводит к формированию однонаправленного блока. Эти события приводят к преждевременной циркуляторной деполяризации желудочков, что клинически проявляется появлением одиночных экстрасистол или ФП. Также существуют данные о взаимосвязи семейства калиевых каналов с ионами Ca^{2+} . При этом в КМЦ меняется трансмембранный потенциал в результате дисбаланса ионов Ca^{2+} , которые модулируют работу калиевых каналов, что приводит к возникновению нарушений ритма и проводимости сердца [33].

Кроме того, окислительный стресс при реперфузионном повреждении также вызывает перекисное окисление липидов, апоптоз и фиброз клеток, которые являются субстратами аритмий. Механизм возникновения НРС в результате окислительного стресса опосредован нарушением работы ионных каналов, в частности кальциевых каналов. Исследования показали, что активные формы кислорода способствуют окислению кальциевых рецепторов и приводят к кальциевой утечке, тем самым увеличивая риск возникновения аритмий. Данные исследований показывают чрезмерную окислительную активацию Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы II, что увеличивает частоту возникновения ранних постдеполяризаций [34].

Полиморфноядерные лейкоциты играют роль в возникновении реперфузионных осложнений, путем продукции супероксид-анион-радикалов и биологически активных веществ. Биологически активные вещества, выделяемые лейкоцитами, приводят к местному воспалению, а также обтурируют капилляры в зоне реперфузии, приводя к появлению феномена no-reflow, что также является стимулом возникновения аритмий [35].

В настоящее время уделяется незаслуженно мало внимания психогенному стрессу, как триггеру возникновения аритмий.

Стресс-реализующая система, представленная симпатической нервной системой, участвует в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы с целью поддержания нормальной насосной функции сердца и реактивности сосудов, путем выделения в кровь катехоламинов [36].

Однако, симпатическая нервная система в то же время способствует возникновению нарушений ритма сердца. В остром периоде инфаркта миокарда наблюдается дисбаланс вегетативной регуляции сердца, с преобладанием симпатических влияний на миокард. В результате ишемического повреждения миокарда отмечается денервация в области рубца и рост новых нервных окончаний, что в свою очередь приводит к дисперсии реполяризации и в условиях повышенной активности симпатической нервной системы к появлению аритмий [37].

Посредством влияния катехоламинов на β_2 -адренорецепторы увеличивается частота и сила сердечных сокращений, что, с одной стороны, является компенсаторно-приспособительным механизмом при повреждении миокарда, а с другой, длительная гиперсимпатикотония и увеличение ЧСС приводят к увеличению риска ВСС. Влияние катехоламинов на миокард опосредуется через β_2 -адренорецепторы, путем активации G-белка, аденилатциклазы и увеличения концентрации цАМФ и активации протеинкиназы А, что в свою очередь приводит к фосфорилированию ионных каналов, в частности кальциевых каналов. Таким образом, концентрация ионов Ca^{2+} в клетке увеличивается и возникает сокращение. Следовательно, при гиперкатехоламинемии отмечается увеличение ЧСС [38].

Данные исследований показали, что в условиях гиперкатехоламинемии и окислительного стресса происходит сульфгидрильное окисление рианодинового рецептора 2 типа (RyR2), который является специфической изоформой сердечной мышцы, ответственной за высвобождение ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулула. В условиях дисфункции RyR2 увеличивается утечка Ca^{2+} в цитоплазму, увеличивая риск возникновения аритмий [39].

Гиперкатехоламинемия влияет и на электролитный баланс. Так, при активации симпатической нервной системы адреналин стимулирует β_2 -адренорецепторы на мембранах КМЦ, происходит активизация $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФ-азы и увеличивается поступление K^+ в клетку, в

результате в плазме крови отмечается гипокалиемия, которая в свою очередь играет большую роль в патогенезе аритмий. Данный механизм наблюдается при ОИМ и сопутствующей ему адренергической активации. Отмечена прямая корреляция между уровнем адреналина в крови и гипокалиемией [40].

Исходя из вышеизложенного, патофизиология НРС сложна и до сих пор не до конца изучена, таким образом лучшее изучение механизмов возникновения аритмий является ключом к выявлению новых целей и разработке улучшенных подходов к лечению.

Методы лечения постреперфузионных аритмий

Лечение аритмий на сегодняшний день представляет для врача непростую задачу, так как назначение того или иного антиаритмического препарата (ААП) требует взвешенного подхода, особенно это касается пациентов со структурными повреждениями миокарда. С ростом частоты встречаемости НРС растет и частота назначения ААП.

Однако при назначении пульсурежающих препаратов не всегда удается достичь синусового ритма сердца, а только уменьшить ЧСС.

Кроме того, как и любые лекарственные препараты, антиаритмики имеют побочные эффекты, одним из которых является проаритмогенная активность. Данные исследований показали, что при использовании ААП развиваются ранние постдеполяризации и удлинение интервала Q-T более 500 мс, острая левожелудочковая недостаточность. Такие осложнения характерны для соталола и амиодарона [41].

К немедикаментозным методам лечения аритмий, таким как катетерная радиочастотная абляция, имплантация кардиовертера-дефибриллятора, прибегают в случае отсутствия эффекта от проводимой медикаментозной терапии. Немедикаментозные методы лечения являются инвазивными и несут множество жизнеугрожающих осложнений. К ним относятся: геморрагические осложнения, тромбоэмболии, стеноз легочных вен, повреждение диафрагмального и блуждающего нервов. Так, на тампонаду сердца приходится около 1,2–2,9 % всех осложнений инвазивных методик купирования аритмий. Также при использовании этих методов лечения не всегда удается достичь желаемого результата, что в свою очередь может привести к увеличению времени проведения процедуры и рисков осложнений [42]. Перечисленные варианты лечения ограничены из-за недостаточной эффективности или соответствующих побочных эффектов, включая проаритмические эффекты, скорее всего потому что эти методы лечения не воздействуют на все патогенетические механизмы возникновения аритмий.

Исходя из вышесказанного, на сегодняшний день остается актуальным вопрос разработки новых как инвазивных методов лечения, так и лекарственных препаратов и способов их доставки у пациентов с нарушениями ритма и проводимости миокарда.

Основываясь на патогенетических звеньях возникновения постреперфузионных аритмий, представляет собой интерес возможность купирования гиперкатехоламинемии, посредством увеличения в крови опиоидных пептидов (ОП) в результате активации стресс-лимитирующей системы.

В подтверждение этому установлено, что опиоидная система принимает непосредственное участие в регуляции работы сердца и сосудов. Так, в симпатических окончаниях в миокарде, а также артериях и венах сердца были обнаружены опиатные δ - и κ -рецепторы, в аксонах вагуса обнаружены опиоидные рецепторы (ОР) – μ - и δ -рецепторы, в высших вегетативных центрах, которые участвуют в работе сердечно-сосудистой системы, так же идентифицированы ОР [43].

Влияние на ОР оказывает отрицательный инотропный эффект. Также путем влияния ОП на К-каналы выпрямления КМЦ происходит снижение ЧСС [10].

Эти данные позволяют говорить об антиаритмическом эффекте ОП. Одним из возможных механизмов повышения концентрации ОП является использование опиоидных анальгетиков, таких как морфин. Однако наличие противопоказаний и побочных эффектов этой группы лекарственных препаратов делает невозможным их длительное применение. Исходя из этого, необходимы механизмы, направленные на активацию продукции эндогенных ОП.

На сегодняшний день существует метод, позволяющий стимулировать образование и высвобождение эндогенных ОП, путем воздействия на структуры головного мозга. Этим методом является транскраниальная электростимуляция, которая зарекомендовала себя с положительной стороны во многих областях медицины [44, 46]. Таким образом, представляет интерес изучение методов и механизмов образования и выделения эндогенных ОП и их роли в купировании нарушений ритма и проводимости сердца, развившихся после проведения стентирования инфаркт-связанной артерии у пациентов с ОИМ.

Заключение

Обнаружение экстракардиального звена нарушений проводимости и сократимости миокарда в условиях ишемии расширит понимание центрогенных саногенетических механизмов в возникновении осложнений. Базовые патогенетические принципы кардиопротективного действия эндогенных опиоидных пептидов в остром периоде инфаркта миокарда, а также предупреждение развития жизнеугрожающих НРС является перспективным направлением в разработке новых методов лечения аритмий.

Список литературы

1. Округин С.А., Кужелева Е.А., Гарганеева А.А. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: эпидемиологический мониторинг острых коронарных катастроф // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018. Т. 7. № 1. С. 76–83. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-76-83.
2. Сердечно-сосудистые заболевания // Информационный бюллетень ВОЗ 2020. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (дата обращения: 07.05.2024).
3. Сулейманов Ю.С. Динамика качества жизни пациентов после стационарного лечения по поводу острого инфаркта миокарда с экстренно проведенной ЧТКА и стентированием коронарных артерий // Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150). 2022. Том 12. № 4. С. 86–91.
4. Гиляров М.Ю., Иванов И.И., Константинова Е.В., Расчетнова Н.И., Шостак Н.А. Феномен no-reflow и реперфузионное повреждение миокарда: механизмы и методы лечения // Клиницист. 2021. Т 15. № 1–4. С. 10–19. DOI: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K645.
5. Aslanabadi N., Safaie N., Talebi F., Dousti S., Entezari-Maleki T. The Streptokinase Therapy Complications and its Associated Risk Factors in Patients with Acute ST Elevation Myocardial Infarction // Iranian Journal of Pharmaceutical Research. 2018. Vol. 17. P. 53–63.
6. Хубулава Г.Г., Козлов К.Л., Шишкевич А.Н., Михайлов С.С., Бессонов Е.Ю., Пачков Д.А., Уманцев Е.И., Хандохов А.Я. Предикторы реперфузионного синдрома миокарда: современный взгляд на вопрос и актуальные проблемы. Часть 1: Реперфузионные аритмии, необратимое повреждение и оглушение миокарда (обзор литературы) // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021. Т. 20. № 2. С. 20–26. DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-20-26.
7. Киябаев А.М., Егембердиев Т.Ж., Кодасбаев А.Т., Кодасбаев А.Т., Аубакирова А.С., Фазылов Т.Р. Проблема синдрома реперфузии миокарда при эндоваскулярном лечении ишемической болезни сердца // Вестник Казанского национального медицинского университета. 2022. № 1. С. 146–152. DOI: 10.53065/kaznmu.2022.53.75.023.
8. Cooper C.M., Farrand A.Q., Andresen M.C., Beaumont E. Vagus nerve stimulation activates nucleus of solitary tract neurons via supramedullary pathways // The Journal of Physiology. 2021. Vol. 599. № 23. P. 5261–5279. DOI: 10.1113/JP282064.
9. Попов С.В., Мухомедзянов А.В., Сиротина М., Курбатов Б.К., Азев В.Н., Суфианова Г.З., Хлесткина М.С., Маслов Л.Н. Роль активных форм кислорода и редокс-чувствительных протеинкиназ в инфаркт-лимитирующем эффекте опиоидного пептида дельторфина II при реперфузии сердца у крыс // Acta Biomedica Scientifica. 2023. Т. 8. № 2. С. 254–262. DOI: 10.29413/ABS.2023-8.2.25.

10. Сазонова Е.Н., Цимбалист Н.А., Самарина Е.Ю., Крыжановская С.Ю., Лебедев О.А. Роль кардиальной опиоидэргической системы в морфогенезе сердца и кардиопротекции // Дальневосточный медицинский журнал. 2020. № 3. С. 144–151. DOI: 10.35177/1994-5191-2020-3-144-151.
11. Богачевский А.Н., Асеева Ю.И., Богачевская С.А., Бондарь В.Ю. Современные методы лечения в интервенционной аритмологии // Дальневосточный медицинский журнал. 2017. № 2. С. 26–31.
12. Тарасов А.В., Давтян К.В., Марцевич С.Ю. Сравнение эффективности антиаритмической терапии в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен для профилактики ранних рецидивов предсердных тахиаритмий в рамках исследования ПРУФ // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. Т. 13. № 1. С. 18–24. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-1-18-24.
13. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, рака, диабета, хронических респираторных заболеваний // Росстат Федеральная служба государственной статистики. 2020. [Электронный ресурс]. URL: [https://rosstat.gov.ru/? %25](https://rosstat.gov.ru/?%25) (дата обращения: 21.06.2024).
14. Якушин С.С. Инфаркт миокарда. М.: Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2019. 240 с.
15. Мухаметзянова А.Х., Великанова Д.И. Критерии 1 и 2 типов острого инфаркта миокарда // Международный студенческий научный вестник. 2022. № 3.; URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=20964> (дата обращения: 27.05.2024).
16. Ogawa K., Sato H., Takahashi M., Wada T., Naito Y., Kawase T., Murakami S., Hara A., Kanzaki S. Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of chronic tinnitus in Japan // *Auris Nasus Larynx*. 2020. Vol. 47, Is. 1. P. 1–6. DOI: 10.1016/j.anl.2019.09.007.
17. Затонская Е.В., Матюшин Г.В., Гоголашвили Н.Г. Распространенность и клиническое значение нарушений ритма сердца // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. Т. 13. № 3. С. 403–408. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-403-408.
18. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В., Переверзева К.Г., Правкина Е.А., Деев А.Д., Андреев Е.Ю., Ершова А.И., Мешков А.Н., Мясников Р.П., Сердюк С.С., Харлап М.С., Базаева Е.В., Козьминский А.Н., Мосейчук К.А., Кудряшов Е.Н. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (реквиза): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13. № 6. С. 44–50. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-44-50.
19. Бунин Ю.А., Миклишанская С.В., Чигинева В.В., Золозова Е.А. Фибрилляция предсердий и желудочковые аритмии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: возможности фармакотерапии и немедикаментозного лечения // Рациональная

фармакотерапия в кардиологии. 2018. Т. 14. № 4. С. 605–611. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-605-611.

20. Потапова К.В., Носов В.П., Королева Л.Ю., Аминева Н.В. Трепетание предсердий: современное состояние проблемы с клинических позиций // Кардиология. 2020. Т. 60. № 1. С. 70–80. DOI: 10.18087/cardio.2020.1.n693.

21. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А. Желудочковая экстрасистолия // Анналы аритмологии. 2015. Т. 12. № 1. С. 16–24. DOI: 10.15275/annaritmol.2015.1.3.

22. Kim Y.G., Kim D.Y., Roh S.Y., Jeong J.H., Lee H.S., Min K., Choi Y.Y., Han K.D., Shim J., Choi J.I., Kim Y.H. Alcohol and the risk of all-cause death, atrial fibrillation, ventricular arrhythmia, and sudden cardiac arrest // Scientific Reports. 2024. Vol. 14, Is. 1. P. 5053. DOI: 10.1038/s41598-024-55434-6.

23. Идрисов М.З., Попов С.В., Баталов Р.Е., Борисова Е.В., Максимов И.В. Современный взгляд на прогностическую значимость и лечение желудочковых нарушений ритма сердца, возникших в ранние сроки острого инфаркта миокарда // Сибирский медицинский журнал. 2015. Т. 30. № 1. С. 123–128. DOI: 10.29001/2073-8552-2015-30-1-123-128.

24. Цыбикова Л.М., Ушакова Г.Б., Мозговая А.Е., Бокова Ю.А. Желудочковые нарушения ритма при инфаркте миокарда: материалы Всероссийской научно-практической конференции «Наука и социум». 2017. № 2. С. 208–217.

25. Yoshie K., Rajendran P.S., Massoud L., Mistry J., Amer Swid M., Wu X., Sallam T., Zhang R., Goldhaber J.I., Salavatian S., Ajijola O.A. Cardiac TRPV1 afferent signaling promotes arrhythmogenic ventricular remodeling after myocardial infarction // JCI Insight. 2020. Vol. 5. P. e124477. DOI: 10.1172/jci.insight.124477.

26. Шульман В.А., Пелипецкая Е.Ю., Головенкин С.Е., Орлова С.Е. Желудочковые аритмии при инфаркте миокарда: предикторы возникновения, лечение, профилактика (научный обзор) // Сибирское медицинское обозрение. 2019. № 3. С. 10–15. DOI: 10.20333/2500136-2019-3-10-15.

27. Струтынский А.В., Баранов А.П., Бузин А.Г. Электрофизиологические основы нарушения ритма сердечных сокращений // Лечебное дело. 2005. № 1. С. 66–75.

28. Oraili A., Shafeghat M., Ashraf H., Soleimani A., Kazemian S., Sadatnaseri A., Saadat N., Danandeh K., Akrami A., Balali P., Fatahi M., Karbalai Saleh S. Risk assessment for mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: A retrospective cohort study // Health Science Report. 2024. Vol. 7, Is. 2. P. e1867. DOI: 10.1002/hsr2.1867.

29. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Juni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J.,

- Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // *European Heart Journal*. 2019. Vol. 40, Is. 2. P. 87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
30. Xiang M., Lu Y., Xin L., Gao J., Shang C., Jiang Z., Lin H., Fang X., Qu Y., Wang Y., Shen Z., Zhao M., Cui X. Role of Oxidative Stress in Reperfusion following Myocardial Ischemia and Its Treatments // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021. DOI: 10.1155/2021/6614009.
31. Bernikova O.G., Durkina A.V., Sedova K.A., Azarov J.E. Determinants of reperfusion arrhythmias: action potential duration versus dispersion of repolarization // *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2021. Vol. 75, Is. 5. P. 691–697. DOI: 10.26402/jpp.2021.5.04.
32. Dhalla N.S., Elimban V., Bartekova M., Adameova A. Involvement of Oxidative Stress in the Development of Subcellular Defects and Heart Disease // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, Is. 2. P.393. DOI: 10.3390/biomedicines10020393.
33. Herrera N.T., Zhang X., Ni H., Maleckar M.M., Heijman J., Dobrev D., Grandi E., Morotti S. Dual effects of the small-conductance Ca^{2+} -activated K^+ current on human atrial electrophysiology and Ca^{2+} -driven arrhythmogenesis: an in silico study // *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*. 2023. Vol. 325, Is. 4. PH896-H908. DOI: 10.1152/ajpheart.00362.2023.
34. Adameova A., Shah A.K., Dhalla N.S. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Ventricular Arrhythmias // *International Journal Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, Is. 12. P. 4200. DOI: 10.3390/ijms21124200.
35. Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Горбатенко Е.А., Сапожников С.С., Дьякова А.О., Зырянов И.П., Петелина Т.И. Шкала оценки риска феномена no-reflow при чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020. Т. 24. № 3S. С. 68–76. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-3S-68-76.
36. Unwin R.J., Luft F.C., Shirley D.G. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective // *Nature Reviews Nephrology*. 2011. Vol. 7, Is. 2. P. 75–84. DOI: 10.1038/nrneph.2010.175.
37. Лысенкова Н.О., Румянцев М.И., Жилина А.Н. Влияние вегетативной нервной регуляции на развитие сердечных аритмий у больных ишемической болезнью сердца // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2016. Т. 47. № 5. С. 163–166. DOI: 10.18454/IRJ.2016.47.094.
38. Franklin B.A., Rusia A., Haskin-Popp C., Tawney A. Chronic Stress, Exercise and Cardiovascular Disease: Placing the Benefits and Risks of Physical Activity into Perspective // *Journal Environmental Research and Public Health*. 2021. Vol. 18, Is. 18. P. 1–39. DOI: 10.3390/ijerph18189922.

39. Kurebayashi N., Murayama T. RyR2 mutation-linked arrhythmogenic diseases and its therapeutic strategies // *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2020. Vol. 155, Is. 4. P. 225–229. DOI: 10.1254/fpj.20017.
40. Любимов А.В., Шабанов П.Д. Ишемия, реперфузия и preconditioning: традиционные и новые подходы в лечении инфаркта миокарда // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016. Т. 3. № 14. С. 3–11.
41. Саливончик Д.П. Антиаритмическая терапия: риск и польза // *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2018. Т. 2. № 2. С. 438–449.
42. Лебедев Д.С. Катетерная абляция фибрилляции предсердий: вчера, сегодня, завтра // *Инновационная медицина Кубани*. 2017. Т. 5. № 1. С. 57–65.
43. Han Y., Xiong C., Zhang L.Z., Wang Y.D., Yang G., Guo Z. Antagonism of N/OFQ attenuates externalization of β_1 -adrenergic receptor and ventricular arrhythmias in acute myocardial ischemia rat model // *European Journal of Pharmacology*. 2022. Vol. 929. DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.175139.
44. Хабаров С.В., Хадарцева К.А., Паньшина М.В. Эффективность метода транскраниальной электростимуляции в акушерстве и гинекологии // *Вопросы курортологии и лечебной физкультуры*. 2021. Т. 98. № 4. С. 62–69.
45. Занин С.А., Каде А.Х., Трофименко А.И., Байкова Е.Е., Оноприев В.В. Эффекты транскраниальной электростимуляции при экспериментальном ишемическом инсульте и черепно-мозговой травме // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016. Т. 10. № 3. С. 45–49.
46. Гордеева Е.К., Каде А.Х. Применение ТЭС-терапии в комплексном лечении стабильной стенокардии напряжения II–III функционально класса // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016. № 3. С. 43–46.