



Патогенез и клиническое значение реперфузионных аритмий при остром инфаркте миокарда

Олейников В. Э.¹, Чернова А. А.¹, Аверьянова Е. В.¹, Кулюцин А. В.^{1,2}

Проблема ишемически-реперфузионного повреждения, в частности, реперфузионных аритмий, остается весьма неоднозначной для профессионального сообщества на протяжении многих лет. На сегодняшний день не сформирована единая точка зрения о клинической и прогностической значимости тахикардий в острый период инфаркта миокарда. Кроме того, данные о частоте развития реперфузионных аритмий и ассоциированной с ними летальности весьма противоречивы. В обзоре обобщены актуальные представления и результаты исследований, посвященных изучению клинической роли реперфузионных нарушений ритма. Обсуждается их патогенез, структура, а также влияние на долгосрочный прогноз больных. Подчеркивается необходимость изучения ишемически-реперфузионного повреждения в рамках фармакоинвазивной стратегии с применением современных тромболитических препаратов, что представляется особенно актуальным с учетом географических особенностей Российской Федерации.

Ключевые слова: ишемически-реперфузионное повреждение, реперфузионные аритмии, инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, тромболитическая терапия.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда № 24-25-20088, <https://rscf.ru/project/24-25-20088>.

¹ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, Пенза; ²ГБУЗ Пензенская областная клиническая больница им. Н. Н. Бурденко, Пенза, Россия.

Олейников В. Э.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Терапия", ORCID: 0000-0002-7463-9259, Чернова А. А. — аспирант кафедры "Терапия", ORCID: 0009-

0002-7957-8034, Аверьянова Е. В. — к.м.н., доцент кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-9925-2096, Кулюцин А. В. — к.м.н., зав. отделением кардиологии № 5 с палатой реанимации и интенсивной терапии, доцент кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0002-2988-5530.

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

АТФ — аденозинтрифосфат, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ИМ — инфаркт миокарда, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, пЧКВ — первичное чрескожное коронарное вмешательство, ТЛТ — тромболитическая терапия, УИВР — ускоренный идиовентрикулярный ритм, ФЖ — фибрилляция желудочков, ФП — фибрилляция предсердий.

Рукопись получена 20.05.2024

Рецензия получена 09.06.2024

Принята к публикации 10.06.2024



Для цитирования: Олейников В. Э., Чернова А. А., Аверьянова Е. В., Кулюцин А. В. Патогенез и клиническое значение реперфузионных аритмий при остром инфаркте миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3S):5958. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5958. EDN MDKBTJ

Pathogenesis and clinical significance of reperfusion arrhythmias in acute myocardial infarction

Oleynikov V. E.¹, Chernova A. A.¹, Averyanova E. V.¹, Kulyutsin A. V.^{1,2}

The problem of ischemia-reperfusion injury, in particular, reperfusion arrhythmias, has remained controversial for many years. To date, there are no one frame of mind on the clinical and prognostic significance of tachyarrhythmias in the acute period of myocardial infarction. In addition, data on the incidence of reperfusion arrhythmias and related mortality are very contradictory. The review summarizes current concepts and results of studies devoted to the study of the clinical role of reperfusion arrhythmias. Their pathogenesis, structure, and impact on the long-term prognosis of patients are discussed. The need to study ischemia-reperfusion injury within the pharmacoinvasive strategy using modern thrombolytic agents is emphasized, which seems especially relevant given the Russian geographical features.

Keywords: ischemia-reperfusion injury, reperfusion arrhythmias, myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, thrombolytic therapy.

Relationships and Activities. The work was carried out within the framework of the grant of the Russian Science Foundation No. 24-25-20088, <https://rscf.ru/project/24-25-20088>.

¹Penza State University, Penza; ²Burdenko Penza Regional Clinical Hospital, Penza, Russia.

Oleynikov V. E.* ORCID: 0000-0002-7463-9259, Chernova A. A. ORCID: 0009-0002-7957-8034, Averyanova E. V. ORCID: 0000-0001-9925-2096, Kulyutsin A. V. ORCID: 0000-0002-2988-5530.

*Corresponding author:
v.oleynikof@gmail.com

Received: 20.05.2024 Revision Received: 09.06.2024 Accepted: 10.06.2024

For citation: Oleynikov V. E., Chernova A. A., Averyanova E. V., Kulyutsin A. V. Pathogenesis and clinical significance of reperfusion arrhythmias in acute myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3S):5958. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5958. EDN MDKBTJ

С наступлением "реперфузионной эры" в начале XXв удалось достичь значительных успехов в снижении смертности пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ). В Российской Федерации, согласно данным Росстата, уровень смертности от ОИМ в период с 2010 по 2022гг снизился с 47,2 до 34,2 случаев на 100 тыс. населения, соответственно [1].

Современные алгоритмы лечения острого коронарного синдрома (ОКС) направлены на максимально быстрое устранение острой окклюзии и восстановление кровотока в эпикардальной инфаркт-связанной артерии. Своевременная реперфузия является единственным эффективным способом ограничения зоны некроза, уменьшения количества

Ключевые моменты

- Субстратом развития реперфузионных аритмий является сложный электрически неомогенный субстрат, обуславливающий формирование множественных цепей re-entry.
- Частота развития жизнеугрожающих реперфузионных нарушений ритма колеблется от 2,8% до 4,7%.
- Ранняя реперфузия позволяет спасти большее количество кардиомиоцитов от ишемического повреждения и способствует снижению электрической нестабильности миокарда.

Key messages

- The substrate for reperfusion arrhythmias is a complex electrically inhomogeneous substrate, which specifies multiple reentry circuits.
- The incidence of life-threatening reperfusion arrhythmias ranges from 2,8% to 4,7%.
- Early reperfusion will save a larger number of cardiomyocytes from ischemic injury and helps reduce myocardial electrical instability.

осложнений и увеличения выживаемости пациентов в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) [2].

Но, несмотря на безусловную пользу реперфузионной терапии в снижении риска смерти, момент реперфузии ишемизированного миокарда в ряде случаев может усугубить повреждение кардиомиоцитов. Данный феномен, получивший название "ишемически-реперфузионное повреждение", впервые был описан Jennings RB, et al. в 1960г в эксперименте на собаках. Уже тогда авторы сообщили о развитии структурных и электрофизиологических изменений, происходящих во время восстановления кровотока в коронарной артерии [3]. Хотя в возможный вклад реперфузии в дополнительное повреждение кардиомиоцитов и увеличение зоны некроза трудно было поверить, в особенности на фоне исследований, продемонстрировавших безусловную пользу раннего восстановления эпикардального кровотока, проблема ишемически-реперфузионного повреждения привлекла внимание клиницистов и стала важной мишенью исследований [4].

В 1982г Braunwald E и Kloner RA описали феномен "оглушения" миокарда, возникающий во время открытия ранее окклюзированной артерии. Само реперфузионное повреждение авторы назвали "палкой о двух концах", подчеркивая, что положительные эффекты реперфузии всё же превалируют над возможными осложнениями [5]. В 1986г Okamoto F, et al. подтвердили гипотезу о том, что "мягкая" реперфузия, достигаемая путем чередования коротких эпизодов реокклюзии/реперфузии, способствует уменьшению отека миокарда и постишемическому повреждению [6]. В дальнейшем этот феномен стал известен как "ишемическое посткондиционирование" [7], а существование реперфузионного повреждения уже не подвергалось сомнению.

Обобщив имеющиеся данные, Kloner RA выделил 4 типа реперфузионного повреждения [8]:

1) Летальное реперфузионное повреждение, обуславливающее гибель кардиомиоцитов, поврежденных предшествующей ишемией, но потенциально жизнеспособных [9];

2) Нелетальное реперфузионное повреждение, или феномен "оглушенного миокарда", представляющий собой обратимую сократительную дисфункцию постишемического миокарда [10];

3) Сосудистое реперфузионное повреждение, впервые описанное Krug A, et al. в 1966г, возникает в результате обструкции сосудов микроциркуляторного русла и приводит к гипоперфузии миокарда, несмотря на восстановление эпикардального кровотока [11]. Является причиной развития феномена "no-reflow", определяемого ангиографическими методами исследования [12];

4) Реперфузионные аритмии. В 1935г Tennant R и Wiggers CJ в эксперименте на собаке первыми продемонстрировали возникновение фибрилляции желудочков (ФЖ) после устранения острой окклюзии коронарной артерии [13]. Это наблюдение в последующем было взято за основу многочисленных экспериментальных исследований по изучению желудочковых нарушений ритма во время реперфузии. В 1980-х годах Hearse DJ также описал возможность возникновения аритмий в первые минуты реперфузии. Исследуя в своих работах различные механизмы аритмогенеза, автор подчеркнул, что реперфузионные аритмии могут быть летальными, но всё же являются обратимыми и потенциально предотвратимыми [14].

Проблема ишемически-реперфузионных аритмий привлекает особое внимание медицинского сообщества, в частности клиницистов, работающих с ОКС. Появляется всё больше сообщений о том, что именно реперфузионное повреждение играет ключевую роль в механизмах развития внезапной сердечной смерти [15, 16]. Патофизиологические аспекты реперфузионных аритмий продолжают активно изучаться, т.к. единой точки зрения по поводу их клинического значения до сих пор не существует. Кроме того, имеющиеся данные о частоте развития реперфузионных

нарушений ритма и их влиянии на прогноз весьма противоречивы, что диктует необходимость проведения новых масштабных исследований.

Целью обзора является обобщение и анализ имеющихся на сегодняшний день представлений и результатов исследований, касающихся клинической и прогностической роли реперфузионных нарушений ритма.

Механизмы аритмогенеза ишемически-реперфузионного повреждения

Изучению механизмов и условий, при которых могут возникать потенциально опасные ишемически-реперфузионные аритмии, посвящено большое количество экспериментальных работ. Еще в 1950г Harris AS выделил две последовательные фазы ишемии миокарда, которые отличаются электрофизиологическими основами развития желудочковых аритмий [17].

Первая, или ранняя, фаза относится к еще обратимому периоду повреждения и длится на протяжении 30 мин от начала ишемии. При внезапной коронарной окклюзии и развитии тяжелой гипоксии в течение первых 10 сек происходит истощение запасов оксигемоглобина. В результате чего прекращается митохондриальное дыхание и окислительное фосфорилирование и метаболизм кардиомиоцитов переключается на анаэробный гликолиз [16]. Ускоренное истощение запасов аденозинтрифосфата (АТФ) обуславливает угнетение функции АТФ-зависимого Na^+/K^+ -обменника, что приводит к оттоку K^+ из клетки. Локальное повышение внеклеточной концентрации K^+ , согласно уравнению Нернста, приводит к деполяризации потенциала покоя до -60 мВ и инактивации Na -каналов, уменьшая быстрый Na^+ ток. Как следствие, замедляется фаза 0 потенциала действия и уменьшается скорость проведения электрического импульса вплоть до полной невозбудимости клеток [18].

Наряду с вышеописанными процессами в ишемизированном участке миокарда отмечается быстрое снижение pH и накопление H^+ внутри клетки за счет нарастающей концентрации продуктов метаболизма. Активирующийся Na^+-H^+ -обменник способствует выведению H^+ и возрастанию концентрации цитозольного Na^+ . Что, в свою очередь, заставляет работать $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ -насос в обратном режиме, способствуя развитию внутриклеточной перегрузки Ca^{2+} . Последняя лежит в основе реализации триггерной активности по механизму отсроченных постдеполяризаций в фазу 4 потенциала действия [16].

Большой вклад в понимание ишемически-опосредованных аритмий внесло исследование Naito H, et al. Авторы продемонстрировали неоднородность электрофизиологических изменений в различных участках ишемизированного миокарда, в т.ч. вариабельность времени проведения импуль-

са в эпикардиальных и эндокардиальных областях. Таким образом, замедление проведения и гетерогенность рефрактерности, создающие основы для механизма re-entry, наряду с патологическим автоматизмом опосредуют развитие аритмий в первую фазу острой ишемии [19].

Вторая, или поздняя, фаза отражает период необратимых изменений миокарда (некроза) и может длиться до 2-4 дней после острой окклюзии. Предполагается, что основную роль в этот период играют более устойчивые к ишемии субэндокардиальные волокна Пуркинье, которые могут инициировать импульс и запустить реципрокную желудочковую аритмию [20].

Восстановление эпикардиального кровотока приводит к быстрым электрофизиологическим и химическим изменениям на клеточном уровне. Считается, что центральная роль в развитии реперфузионных аритмий принадлежит усугубляющейся внутриклеточной перегрузке Ca^{2+} . В первые минуты реперфузии отмечается значительное увеличение цитозольной концентрации Na^+ , во многом обусловленное выведением продуктов катаболизма, активацией Na^+-H^+ - и $\text{Na}^+-\text{CO}_3\text{H}^+$ -обменников и нормализацией pH клетки. Накопление Na^+ способствует дальнейшему притоку Ca^{2+} через обратный механизм функционирования $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ -насоса [21]. Высокая концентрация Ca^{2+} наряду с нормализацией pH приводит к активации кальпаинов. Кальпаины представляют собой семейство протеаз, участвующих в регуляции дифференцировки, пролиферации и миграции клеток. Их вклад в развитие ишемически-реперфузионного повреждения описан в ряде исследований [22]. Было показано, что активация кальпаинов способствует гидролизу белка фодрина, обеспечивающего функционирование Na^+ -насоса. Таким образом, активация кальпаина способствует еще большей перегрузке клетки ионами Na^+ .

Возобновившийся после реперфузии синтез АТФ дает возможность Ca^{2+} -наосу осуществлять захват Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум. Накопление Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме продолжается до тех пор, пока не реализуется механизм кальций-индуцированного высвобождения кальция, осуществляемый через рианодин-чувствительные каналы. При этом большая часть Ca^{2+} перейдет обратно в цитозоль, что приведет к колебаниям внутриклеточной концентрации и может послужить причиной развития аритмии по механизму отсроченных постдеполяризаций [21].

С другой стороны, вымывание большого количества K^+ и лактата, накопленных во внеклеточном пространстве за время ишемии, может также повлиять на электрофизиологические свойства нормальных кардиомиоцитов, близких к зоне повреждения, и вызвать пейсмерподобную активность [23].

Downar E, et al. продемонстрировали, что реперфузия приводит к формированию сложного электрически неомогенного субстрата, для которого характерна высокая неоднородность продолжительности трансмембранных потенциалов, что служит основой формирования цепей re-entry [24]. Эта концепция подтверждается рядом исследований, в которых пик ФЖ при реперфузии был зафиксирован после 20-30-минутного эпизода ишемии, т.е. во время максимальной гетерогенности миокарда, когда реперфузируемые кардиомиоциты соседствуют с оглушенными участками [25].

Стоит отметить, что региональная неоднородность реполяризации, формирующаяся в результате ишемически-реперфузионных процессов, легла в основу создания таких неинвазивных маркеров аритмогенного субстрата, как микровольтная альтернация зубца Т, дисперсия интервала QT, Треак-Tend и др. [26-28]. В ряде исследований увеличение значений данных показателей было независимым предиктором развития аритмических событий после процедур реваскуляризации. В то же время авторами было продемонстрировано, что успешная реваскуляризация при тромболитической терапии (ТЛТ) или первичном чрескожном коронарном вмешательстве (пЧКВ) ассоциируется со снижением дисперсии QT, Треак-Tend и микровольтной альтернации зубца Т. Эти данные позволяют предположить, что дисперсия рефрактерности во многом определяется массой рубцовых участков миокарда, имеющей прямую зависимость от времени ишемии [26]. Поэтому ранняя реперфузия, позволяющая спасти большее количество кардиомиоцитов от ишемического повреждения, способствует снижению электрической нестабильности миокарда.

Эволюция взглядов на реперфузионные нарушения ритма

Признавая актуальность проблемы нарушений ритма у пациентов с ОКС, в 2019г Европейская ассоциация сердечного ритма (EHRA) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией чрескожных сердечно-сосудистых вмешательств (EAPCI) и Ассоциацией неотложной сердечно-сосудистой помощи (АССА) созвали рабочую группу, итогом деятельности которой стал консенсусный документ, призванный обобщить спектр имеющихся на тот момент данных. Особое внимание авторы уделили клиническим характеристикам аритмий, обусловленных острой ишемией и реваскуляризацией миокарда, включили в документ фактические данные многочисленных исследований и зачастую противоречивые мнения экспертов разных стран, касающихся вопросов стратификации риска и методов лечения [29].

Несмотря на то, что проблема реперфузионных аритмий обсуждается уже на протяжении нескольких

десятилетий, на сегодняшний день не установлены четкие временные рамки, позволяющие отнести ту или иную аритмию, возникшую после процедур реваскуляризации, к реперфузионно-обусловленной. Авторы консенсуса, приняв во внимание данные крупных исследований, выделили три группы:

1) Реперфузионно-индуцированные желудочковые аритмии, возникающие непосредственно в момент реваскуляризации или в течение нескольких минут после неё;

2) Ранние постреперфузионные желудочковые аритмии, развивающиеся в течение первых 48 ч;

3) Поздние постреперфузионные желудочковые аритмии, диагностируемые спустя 48 ч от момента реваскуляризации до момента выписки.

Стоит отметить, что в ряде работ описывались разные временные интервалы, используемые для определения реперфузионных аритмий, которые варьировали от 90 мин до 24-48 ч [30-32]. Это объясняет различия в частоте регистраций нарушений ритма. В исследовании Gupta S, et al. распространенность устойчивых желудочковых аритмий составила 7,6%, при этом 60% из них отмечались в первые 48 ч [33]. В крупном ретроспективном анализе Tran HV постреперфузионные нарушения ритма регистрировались чаще: желудочковая тахикардия (ЖТ) — 11,3% и ФЖ — 1,6%, однако период наблюдения здесь охватывал весь период госпитализации [34]. Khederlou H, et al. продемонстрировали, что среди пациентов, подвергшихся процедуре пЧКВ, среднее время возникновения аритмий составило $23,32 \pm 17,74$ ч, хотя 57,2% случились в первые 12 ч [35].

Немаловажным представляется вопрос: какие нарушения сердечного ритма можно считать реперфузионными? Большинство авторов сходятся во мнении, что ускоренный идиовентрикулярный ритм (УИВР) и частые желудочковые экстрасистолы (ЖЭС) являются наиболее распространенными аритмиями после или в момент реваскуляризации. В уже упомянутом Иранском исследовании Khederlou H, et al. на долю УИВР и ЖЭС приходилось соответственно 20,1% и 34,3% всех зафиксированных нарушений ритма. Авторы определяли частые ЖЭС при их частоте более 6 в мин, а за УИВР принимали 3 и более последовательных желудочковых комплекса с частотой до 120 уд./мин [35]. По данным других источников, встречаемость УИВР составляет от 37% до 73% [30-32].

Особый интерес исследователей сфокусирован на более опасных и потенциально жизнеугрожающих нарушениях ритма, таких как ЖТ и ФЖ. При этом упомянутая частота их встречаемости колеблется в широких пределах. Согласно данным ретроспективного одноцентрового исследования в Германии, ЖТ и ФЖ после успешного пЧКВ была зафиксирована в 2,8% случаев. Обращает внимание, что почти 90%

пациентов данной когорты подверглись процедуре реваскуляризации в течение 4 ч от начала болевого синдрома, что, возможно, объясняет сравнительно низкую частоту постпроцедурных аритмий [36]. В подобных исследованиях РАМІ (США) и Ohlow MA, et al. (Германия) ЖТ и ФЖ наблюдалась у 4,3% и 4,7% пациентов, тогда как время "боль-пЧКВ" не превышало 12 и 24 ч, соответственно [37, 38]. Вполне вероятно, что сроки реваскуляризации во многом определяют вероятность возникновения аритмий. Kumar S, et al. сравнили три группы пациентов по срокам ТЛТ [39]. Авторы продемонстрировали, что частота индуцируемой ЖТ во время электрофизиологического исследования сердца была зафиксирована у 11,5%, 17,8% и 36,8% больных в группах ранней (<3 ч), промежуточной (3-5 ч) и отсроченной реперфузии (>5 ч), соответственно. Существенное различие в частоте аритмий в данном случае может быть обусловлено поражением большего объема миокарда с течением времени, реперфузия которого приводит к образованию более сложного неомогенного субстрата, создающего предпосылки для возникновения множественных цепей re-entry. К сожалению, исследований, сопоставляющих размер и структуру инфарктного рубца с частотой развития реперфузионных аритмий, нами не было найдено. Весьма интересным в данном контексте выглядит исследование Khederlou H, et al., где изучалось влияние инфаркт-связанной артерии и локализации поражения на развитие жизнеугрожающих нарушений ритма. ЖТ и ФЖ в данном случае чаще встречались при ИМ передней стенки левого желудочка, чем нижней [35]. Что косвенно позволяет судить о значении большей площади поражения, возникающей при окклюзии передней нисходящей артерии, в аритмогенезе.

Помимо вышеперечисленных нарушений ритма, наблюдаемых в постреперфузионном периоде, ряд авторов к их числу также относят впервые возникшую фибрилляцию предсердий (ФП) (5-10%), неустойчивую ЖТ (26%), синусовую тахикардию (22%), синусовую брадикардию (28%), синоатриальные и атриовентрикулярные блокады разной градации (5-20%) [29-31, 40]. В контексте вероятной связи впервые возникшей ФП и реперфузии весьма любопытными представляются данные исследования Jabre P, et al. с участием 3220 лиц, перенесших ОИМ. В изучаемой когорте пациентов впервые выявленная ФП была зафиксирована у 23% человек: 30% из них — в первые 2-е суток после ОИМ, 16% — в период от 3 до 30 дней и 54% — спустя 30 дней после индексного события. Примечательно, что связь с 30-дневной летальностью у последних двух групп была в 5 раз выше, в то время как подобной ассоциации у лиц с ФП, возникшей в первые 48 ч, не наблюдалось [41]. В другом исследовании Celik T, et al., изучая дисперсию зубца Р у пациентов с ОИМ после

пЧКВ, сообщили, что успешная реперфузия ассоциировалась со снижением данного показателя. И, напротив, неполная реваскуляризация сопровождалась увеличением дисперсии Р, что служило предиктором развития ФП. Таким образом, впервые возникшая ФП скорее связана с продолжающейся ишемией и/или неполным восстановлением кровотока, чем с реперфузионным повреждением [42].

Идея проанализировать сердечный ритм на всём протяжении острого периода ИМ и детально изучить аритмогенез воодушевляет многих исследователей. Было предпринято немало попыток зарегистрировать и изучить электрокардиограмму больных при помощи различных методов, начиная с телеметрических систем холтеровского мониторирования, заканчивая имплантируемыми устройствами. Таким образом, на сегодняшний день накоплено немало данных о всевозможных аритмиях, сопровождающих момент реваскуляризации и период после неё. Однако нельзя с уверенностью сказать, является столь широкий спектр нарушений ритма реальным отражением реперфузионного феномена или в их основе лежат более сложные процессы, обусловленные повторяющимися эпизодами ишемии/реокклюзии и продолжающегося повреждения. По этому вопросу существуют противоречивые мнения. В поисках ответа Tatli E, et al. проанализировали связь между реперфузионными аритмиями, динамикой сегмента ST и степенью проходимости коронарных артерий, основанной на классификации TIMI по данным коронарографии. Авторы, не выявив взаимосвязи между показателями проходимости и реперфузионными аритмиями или их отсутствием, заключили, что дифференцировать реперфузионные аритмии от сохраняющейся коронарной окклюзии невозможно [32]. В более раннем крупном исследовании CLARITY-TIMI 28, где оценивалась эффективность ТЛТ, увеличение частоты ЖТ/ФЖ было связано с нарушениями реперфузии миокарда по классификации TIMI, несмотря на устранение окклюзии эпикардиальной артерии [43]. Схожую точку зрения высказывают Nerep G и Terkelsen CJ, утверждая, что часто наблюдаемый УИВР во время пЧКВ в ряде случаев может отражать продолжающееся повреждение миокарда вследствие отсутствия микроциркуляторной реперфузии [30, 44]. Анализируя экспериментальные данные, Nakata T и Hears DJ предположили, что реперфузия лишь "демаскирует" аритмогенные механизмы ишемии, не являясь при этом виновником нарушений ритма [45]. Диаметрально противоположное мнение высказал Chiladakis JA. Изучая 24-часовые данные холтеровского мониторирования больных, которым проводилась ТЛТ с последующей ангиографической визуализацией, он сообщил, что УИВР с чувствительностью 22% и специфичность 95% свидетельствует об устойчивой коронарной проходимости [46].

Стоит отметить, что большинство из исследований было проведено до широкого внедрения пЧКВ, с появлением которого взгляд клиницистов на прогностическое значение реперфузионных нарушений ритма приобрел весьма неоднозначный характер. В то время как одни исследования демонстрировали увеличение внутрибольничной летальности (отношение шансов 7,39) при отсутствии влияния на отдаленный прогноз ранних постпроцедурных аритмий [31, 47], другие выявили их взаимосвязь с повышенной 30-дневной смертностью [29]. Парадоксальными на этом фоне кажутся данные крупного исследования РАМІ в США, которые свидетельствовали об отсутствии влияния аритмий после пЧКВ как на внутригоспитальную летальность, так и на годичный прогноз [37].

Заключение

Проблема ишемически-реперфузионного повреждения, в частности, реперфузионных аритмий, остается весьма неоднозначной для профессионального сообщества на протяжении многих лет. Несмотря на появление ряда новых открытий в понимании механизмов аритмогенеза и идентификации причинно-следственных связей ишемически-реперфузионного синдрома с развитием осложнений ОИМ, на сегодняшний день не разработаны унифицированные алгоритмы лечения и методы профилактики. Кроме того, до сих пор не сформирована единая точка зрения о клинической и прогностической значимости тахикардий в острый период ИМ. Важно отметить, что ряд исследований проводился в те времена, когда лечение ОИМ кардинальным образом отличалось от современных подходов к рева-

скуляризации. В частности, мы не нашли исследований по ишемически-реперфузионному повреждению при фармакоинвазивной тактике ведения больных, что ввиду географических особенностей России, безусловно, особенно важно. Не было изучено влияние современных лекарственных препаратов, в т.ч. новых тромболитических средств, превосходящих своих предшественников по эффективности.

Несмотря на относительную редкость развития тяжелых нарушений ритма, проблема реперфузионных аритмий не теряет своей актуальности. Возможность возникновения фатальных нарушений ритма зачастую приводит к необоснованному отказу от проведения ТЛТ медицинским персоналом скорой медицинской помощи. Возникающая вследствие этого значительная задержка восстановления кровотока по инфаркт-связанной артерии обуславливает увеличение объема некроза и существенно ухудшает прогноз больных. Поэтому изучение реперфузионных аритмий, ассоциированной с ними летальности и долгосрочного прогноза в зависимости от выбранной тактики лечения представляет несомненный интерес. Особую ценность имеет изучение влияния времени восстановления коронарного кровотока в рамках выбора между фармакоинвазивной стратегией и пЧКВ. Все эти нерешенные вопросы диктуют необходимость проведения новых клинических исследований, базирующихся на современной популяции и актуальной ТЛТ.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда № 24-25-20088, <https://rscf.ru/project/24-25-20088>.

Литература/References

- Aleksandrova GA, Axmetzyanov RR, Golubev NA, et al. Zdravooxranenie v Rossii. 2023: Stat.sb./Rosstat. 2023;179. (In Russ.) Александрова Г.А., Ахметзянова Р.Р., Голубев Н.А. и др. Здравоохранение в России. 2023: Стат.сб./Росстат. 2023;179.
- Boytsov SA, Shakhnovich RM, Tereschenko SN, et al. Features of the Reperfusion Therapy for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction According to the Russian Registry of Acute Myocardial Infarction — REGION-IM. *Kardiologiya*. 2024;64(2):3-17. (In Russ.) Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н. и др. Особенности реперфузионной стратегии лечения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда — РЕГИОН-ИМ. *Кардиология*. 2024;64(2):3-17. doi:10.18087/cardio.2024.2.n2601.
- Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA, et al. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Archives of pathology*. 1960;70:68-78.
- Rusak TV, Gelis LG, Miazdvedzeva AA, et al. Cardiac structural and functional changes in ischemia-reperfusion injury of myocardium. *Eurasian heart journal*. 2022;(3):74-82. (In Russ.) Русак Т.В., Гелис Л.Г., Медведова Е.А. и др. Структурно-функциональные изменения сердца при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2022;(3):74-82. doi:10.38109/2225-1685-2022-3-74-82.
- Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J Clin Invest*. 1985;76:1713-9.
- Okamoto F, Allen BS, Buckberg GD, et al. Reperfusion conditions: importance of ensuring gentle versus sudden reperfusion during relief of coronary occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1986;92:613-20.
- Shlyakhto EV, Nifontov EM, Galagudza MM. Limitation of ischemic and reperfusion injury of the myocardium using pre- and postconditioning: molecular mechanisms and targets for pharmacotherapy. *Kreativnaya kardiologiya*. 2007;1(1-2). (In Russ.) Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М., Галагудза М.М. Ограничение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда с помощью пре- и посткондиционирования: молекулярные механизмы и мишени для фармакотерапии. *Креативная кардиология*. 2007;1(1-2).
- Kloner RA. Does reperfusion injury exist in humans? *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;21(2):537-45. doi:10.1016/0735-1097(93)90700-b.
- Khubulava GG, Kozlov KL, Shishkevich AN, et al. Predictors of myocardial reperfusion syndrome: a modern view of the issue and current problems. Part 1: reperfusion arrhythmias, injury and stunning myocardium (review of literature). *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2021;20(2):20-6. (In Russ.) Хубулава Г.Г., Козлов К.Л., Шишкевич А.Н. и др. 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;20(2):20-6. doi:10.24884/1682-6655-2021-20-2-20-26.
- Heusch G. Myocardial stunning and hibernation revisited. *Nature reviews. Cardiology*. 2021;18(7):522-36. doi:10.1038/s41569-021-00506-7.
- Krug A, Du Mesnil de Rochemont, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circulation research*. 1966;19(1),57-62. doi:10.1161/01.res.19.1.57.
- Zhuravlev AS, Azarov AV, Semitko SP, et al. The no-Reflow Phenomenon During Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction due to Massive Coronary Thrombosis. *Pathogenesis and Predictors of no-Reflow*. *Kardiologiya*. 2021;61(2):99-105. (In Russ.) Журавлев А.С., Азаров А.В., Семитко С.П. и др. Феномен no-reflow во время первичного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным коронарным тромбозом. Патогенез и предикторы no-reflow. *Кардиология*. 2021;61(2):99-105. doi:10.18087/cardio.2021.2.n1175.
- Tennant R, Wiggers CJ. The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1935;112(2):351-61.

14. Hearse DJ. Ischemia, reperfusion, and the determinants of tissue injury. *Cardiovasc Drug Ther.* 1990;4:767-76. doi:10.1007/BF00051274.
15. Luiza S, Karol M, Zarębiński M, et al. Reperfusion arrhythmias — Underestimated cause of sudden cardiac death? *Medical Hypotheses.* 2023;174. doi:10.1016/j.mehy.2023.111060.
16. Heusch G. Myocardial ischemia/reperfusion: Translational pathophysiology of ischemic heart disease. *Med (New York).* 2024;5(1):10-31. doi:10.1016/j.medj.2023.12.007.
17. Harris AS. Delayed development of ventricular ectopic rhythms following experimental coronary occlusion. *Circulation.* 1950;1:1318.
18. Ferrero JM, Gonzalez-Ascaso A, Matas JFR. The mechanisms of potassium loss in acute myocardial ischemia: New insights from computational simulations. *Frontiers in physiology.* 2023;14. doi:10.3389/fphys.2023.1074160.
19. Hamamoto H, Peter T, Mandel WJ. Characteristics of conduction of premature impulses during acute myocardial ischemia and reperfusion: a comparison of epicardial and endocardial activation. *Circulation.* 1981;64(1):190-8.
20. Amoni M, Dries E, Ingelaere S, et al. Ventricular Arrhythmias in Ischemic Cardiomyopathy—New Avenues for Mechanism-Guided Treatment. *Cells.* 2021;10:2629. doi:10.3390/cells10102629.
21. Kirian W, Frits WPN, Anton PM. Editor's Choice-Reperfusion cardiac arrhythmias and their relation to reperfusion-induced cell death. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care.* 2019;8(2):142-52. doi:10.1177/2048872618812148.
22. Lu HT, Feng RQ, Tang JK, et al. CaMKII/calpain interaction mediates ischemia/reperfusion injury in isolated rat hearts. *Cell death & disease.* 2020;11(5):388. doi:10.1038/s41419-020-2605-y.
23. Lollini VA, Lollini SV, Smirnova OI. Sudden cardiac death — the role of post-reperfusion arrhythmias. Diagnostic value of prognostic predictors. *Vestnik VGMU.* 2016;15(5):7-18. (In Russ.) Лоллини В.А., Лоллини С.В., Смирнова О.И. Внезапная сердечная смерть — роль постреперфузионных аритмий. Диагностическая ценность прогностических предикторов. *Вестник ВГМУ.* 2016;15(5):7-18.
24. Downar E, Janse M, Durrer D. The effect of acute coronary artery occlusion on sub-epicardial transmembrane potentials in the intact porcine heart. *Circulation.* 1977;56(2):217-24. doi:10.1161/01.cir.56.2.217.
25. Thomas DE, Jex N, Thornley AR. Ventricular arrhythmias in acute coronary syndromes — Mechanisms and management. *Contin Cardiol Educ.* 2017;3:22-9. doi:10.1002/cce2.51.
26. Atkar C. A Study on QT Dispersion before and after Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction, and its Prognostic Implications. *The Journal of the Association of Physicians of India.* 2022;70(4):11-12.
27. Demidova MM, Carlson J, Erlinge D, et al. Prolonged T_{peak}-T_{end} interval is associated with ventricular fibrillation during reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. *International journal of cardiology.* 2019;280:80-3. doi:10.1016/j.ijcard.2019.01.008.
28. Verrier RL, Varma N, Nearing BD. Continuous multi-day tracking of post-myocardial infarction recovery of cardiac electrical stability and autonomic tone using electrocardiogram patch monitors. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2023;28(1). doi:10.1111/anec.13035.
29. Kalarus Z, Svendsen JH, Capodanno D, et al. Cardiac arrhythmias in the emergency settings of acute coronary syndrome and revascularization: an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Acute Cardiovascular Care Association (ACCA). *Europace.* 2019;21(10):1603-4. doi:10.1093/europace/euz163.
30. Terkelsen CJ, Sørensen JT, Kaltoft AK, et al. Prevalence and significance of accelerated idioventricular rhythm in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology.* 2009;104(12):1641-6. doi:10.1016/j.amjcard.2009.07.037.
31. Shah JA, Naz F, Kumar R, et al. Incidence of Cardiac Arrhythmias in Acute Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention and Associated Outcomes During the First 24 Hours. *Cureus.* 2021;13(1). doi:10.7759/cureus.12599.
32. Tatli E, Alicik G, Buturak A, et al. Arrhythmias following revascularization procedures in the course of acute myocardial infarction: are they indicators of reperfusion or ongoing ischemia? *The Scientific World Journal.* 2013;160380. doi:10.1155/2013/160380.
33. Gupta S, Pressman GS, Figueredo VM. Incidence of, predictors for, and mortality associated with malignant ventricular arrhythmias in non-ST elevation myocardial infarction patients. *Coronary artery disease.* 2010;21(8):460-5. doi:10.1097/MCA.0b013e32834022fa.
34. Tran HV, Ash AS, Gore JM, et al. Twenty-five year trends (1986-2011) in hospital incidence and case-fatality rates of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. *American heart journal.* 2019;208:1-10. doi:10.1016/j.ahj.2018.10.007.
35. Khederlou H, Azimi P, Rabbani E, et al. Correlations between Cardiovascular Risk Factors and Ventricular Arrhythmias Following Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *The Journal of Tehran Heart Center.* 2023;18(2):122-8. doi:10.18502/jthc.v18i2.13322.
36. Albanese M, Alpaslan K, Ouarrak T, et al. In-hospital major arrhythmias, arrhythmic death and resuscitation after successful primary percutaneous intervention for acute transmural infarction: a retrospective single-centre cohort study. *BMC cardiovascular disorders.* 2018;18(1):116. doi:10.1186/s12872-018-0851-z.
37. Mehta RH, Harjai KJ, Grines L, et al. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Investigators. Sustained ventricular tachycardia or fibrillation in the cardiac catheterization laboratory among patients receiving primary percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and outcomes. *Journal of the American College of Cardiology.* 2004;43(10):1765-72. doi:10.1016/j.jacc.2003.09.072.
38. Ohlow MA, Geller JC, Richter S, et al. Incidence and predictors of ventricular arrhythmias after ST-segment elevation myocardial infarction. *The American journal of emergency medicine.* 2012;30(4):580-6. doi:10.1016/j.ajem.2011.02.029.
39. Kumar S, Sivagangabalan G, Thiagalingam A, et al. Effect of reperfusion time on inducible ventricular tachycardia early and spontaneous ventricular arrhythmias late after ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart rhythm.* 2011;8(4):493-9. doi:10.1016/j.hrthm.2010.11.046.
40. Taha HSED, Shaker MM. Percutaneous management of reperfusion arrhythmias during primary percutaneous coronary intervention: a case report. *The Egyptian heart journal: official bulletin of the Egyptian Society of Cardiology.* 2021;73(1):30. doi:10.1186/s43044-021-00158-5.
41. Jabre P, Jouven X, Adnet F, et al. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study. *Circulation.* 2011;123(19):2094-100. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990192.
42. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Effects of primary percutaneous coronary intervention on P wave dispersion. *Annals of noninvasive electrocardiology: the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology.* 2005;10(3):342-7. doi:10.1111/j.1542-474X.2005.00647.x.
43. Gibson CM, Pride YB, Burows JL, et al. Association of impaired thrombolysis in myocardial infarction myocardial perfusion grade with ventricular tachycardia and ventricular fibrillation following fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2008;51(5):546-51. doi:10.1016/j.jacc.2007.08.061.
44. Heper G, Korkmaz ME, Kilic A. Reperfusion arrhythmias: are they only a marker of epicardial reperfusion or continuing myocardial ischemia after acute myocardial infarction? *Angiology.* 2007;58(6):663-70. doi:10.1177/0003319707308891.
45. Nakata T, Hearse DJ, Curtis MJ. Are reperfusion-induced arrhythmias caused by disinhibition of an arrhythmogenic component of ischemia? *J Mol Cell Cardiol.* 1990;22:843-58.
46. Chladakis JA, Vlachos N, Patsouras N, et al. Usefulness of reperfusion ventricular arrhythmias in non-invasive prediction of early reperfusion and sustained coronary artery patency in acute myocardial infarction. *Journal of thrombosis and thrombolysis.* 2001;12(3):231-6.
47. Demidova MM, Holmqvist F, Erlinge D, et al. Ventricular arrhythmias during ST-segment elevation myocardial infarction and arrhythmic complications during recurrent ischaemic events. *Eur Heart J.* 2024;45(5):393-5. doi:10.1093/eurheartj/ehad740.