

КАРДИОМИОПАТИЯ ТАКОЦУБО

Е. И. Горшенина, кандидат медицинских наук,
Н. В. Куркина, кандидат медицинских наук,
А. П. Мишарова*,
Н. И. Нотина

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», 430005, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68

РЕЗЮМЕ Рассматривается новая форма приобретенной кардиомиопатии – кардиомиопатия такоцубо, в основе патогенеза которой лежит доброкачественно обратимый спазм коронарных артерий, клинически напоминающий приступ инфаркта миокарда. Причиной патологии, встречающейся у людей разных возрастных групп, чаще всего является стресс, исход ее обычно благоприятный.

Ключевые слова: кардиомиопатия такоцубо, стресс, расширение верхушки сердца, акинезия, «синдром разбитого сердца», стресс-индуцированная кардиомиопатия.

* Ответственный за переписку (corresponding author): mic.alinochka@mail.ru

Определение. В последнее время все чаще приходится слышать о новой нозологической форме приобретенной кардиомиопатии, а именно о кардиомиопатии такоцубо (КТ), известной также как стресс-индуцированная кардиомиопатия или «синдром разбитого сердца». Термин *takotsubo* в переводе с японского означает «ловушка для осьминогов»: сердце во время приступа КТ выглядит как эта ловушка, которая представляет собой глиняный горшок с широким основанием и узким горлышком (рис. 1).

Впервые КТ была описана в 1990 г. японским кардиологом Н. Sato с соавт. как транзиторное шарообразное (баллоноподобное) расширение верхушки сердца (apical ballooning) с одновременной гиперкинезией базальных сегментов левого желудочка (ЛЖ), сопровождающееся апикальной желудочковой дисфункцией [36]. В 2006 г. кардиомиопатия такоцубо была официально отнесена к группе стресс-индуцированных кардиомиопатий [29].

В научной литературе дано не одно определение КТ, однако наиболее полным и точным можно считать следующее: кардиомиопатия такоцубо – это доброкачественная обратимая патология, характеризующаяся преходящей систолической дисфункцией желудочков и клинически проявляющаяся как острый инфаркт миокарда (ИМ). Типична длительная давящая, сжимающая боль за грудной, характерные для ИМ проявления на ЭКГ, повышение уровня маркеров некроза миокарда при отсутствии видимой обструкции коронарных артерий [23]. КТ имеет множество синонимов: транзиторное катехоламинергическое оглушение,

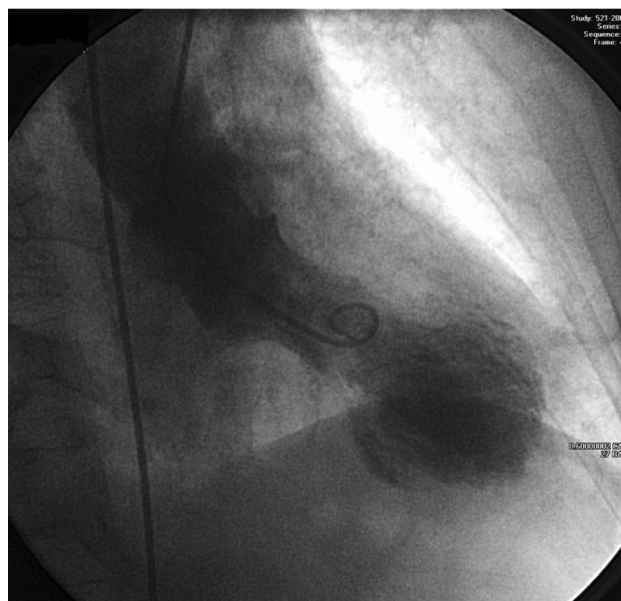


Рис. 1. Коронароангиография пациента с кардиомиопатией такоцубо в систолу. Апикальная акинезия [31]

ампульная (амфороподобная) кардиомиопатия, преходящее шарообразное (баллонное) расширение верхушки ЛЖ, «синдром разбитого сердца» [4], из которых наиболее точным считается термин «синдром транзиторной дисфункции ЛЖ» (transient left ventricular dysfunction syndrome) [38].

Этиология. На данный момент точная причина развития КТ не установлена. Считается, что КТ могут спровоцировать как эмоциональные, так и физические нагрузки, а также прием алкоголя и наркотических средств, обострения хронических

заболеваний, вновь выявленные заболевания, проведение стресс-тестов и др. Существует несколько предположительных теорий, согласно которым причинами являются [7, 33]:

- спазм коронарных артерий разного уровня,
- микроваскулярная дисфункция,
- нарушение метаболизма жирных кислот,
- острый коронарный синдром (ОКС) с последующими повреждениями,
- эндогенное катехоламин-индуцированное оглушение миокарда и микроинфаркт.

С. Templin и соавт. в своих исследованиях, сравнивая КТ и ОКС, приходят к выводу, что КТ встречается у женщин чаще, чем у мужчин (89 и 8% соответственно), и что причиной КТ чаще становятся физические нагрузки, чем эмоциональные (36 и 27,7% соответственно), хотя у 28,5% пациентов конкретной причины выявить не удалось [12].

Патофизиология. Патофизиологические процессы в сердечной мышце при КТ также являются предметом спора, так как до сих пор нет единой теории ее патогенеза. Наиболее распространены теории, согласно которым важными факторами выступают увеличенная симпатoadреналовая активность, катехоламин-индуцированный множественный коронарораспизм, нарушение метаболизма жирных кислот и действие эстрогенов [1]. Мы поддерживаем точку зрения Т. А. Boland и соавт. о том, что наиболее вероятный механизм развития КТ – это стресс-индуцированная выработка катехоламинов с их последующим токсическим действием на миокард [6]. Как известно, норадреналин действует на кардиомиоциты преимущественно через β_1 -адренорецепторы, проявляя положительный инотропный и хронотропный эффекты. Также известно, что базальные отделы ЛЖ имеют самую высокую плотность симпатических нервных окончаний – она приблизительно на 40% больше, чем в апикальных отделах [27]. В норме норадреналин не оказывает губительного действия на миокард, но при появлении стрессовых факторов распространенность действия норадреналина на миокард будет зависеть от локальной плотности адренорецепторов. Таким образом, в разных отделах сердца катехоламины выборочно затрагивают отдельные сегменты ЛЖ [15]. Результаты биопсии миокарда у пациентов с КТ показали наличие обратимого центрального миоцитолита, мононуклеарного инфильтрата и окольцованного некроза. Данная теория получила развитие благодаря проведенному опыту с крысами, подвергнутыми физическому стрессу, предварительно получившими α - и β -блокаторы. Другие доказательства были получены путем проведения обратного исследования, заключа-

вшегося в применении аналогов катехоламинов с последующим увеличением активности симпатической нервной системы. Оно доказало, что у пациентов с КТ уровень катехоламинов в несколько раз выше, чем у пациентов с ИМ [31].

Нарушение метаболизма жирных кислот в результате ишемии приводит к вынужденному использованию глюкозы как основного источника энергии, несмотря на относительно нормальное кровоснабжение миокарда и незначительную ишемию сегментов ЛЖ [31]. Многими учеными отмечено положительное влияние эстрогенов на защиту организма от различных инфекционных заболеваний и от стресса. Существует теория развития КТ у женщин после менопаузы как следствие снижения уровня эстрогена. Дефицит эстрогенов может нарушать соотношение β_1 - и β_2 -адренорецепторов, тогда кардиотоксическое действие катехоламинов проявляется в области наибольшей плотности β_1 -адренорецепторов.

Некоторые авторы предложили объединить все гипотезы, заявив, что у восприимчивых людей, особенно женщин, нейрогормональная стимуляция приводит к острой миокардиальной дисфункции, что подтверждается патологическим сокращением стенок ЛЖ при КТ [31].

Эпидемиология. Некоторые ученые утверждают, что КТ встречается чаще у женщин (93%) [14] в постменопаузе в возрасте от 61 до 76 лет, хотя возрастной диапазон может колебаться от 10 до 91 года [32]. В литературе описаны случаи КТ у детей и подростков после сильной эмоциональной нагрузки, как следствие анорексии, в период пубертатного развития.

Ученые из Швейцарии опубликовали результаты исследования, проводившегося в течение 3 лет и определившего частоту КТ среди ОКС – 1,7% (13 715 пациентов), 0,3% случаев выполненных коронарных ангиографий (2459) [2]. Есть сведения о том, что КТ подвержены преимущественно азиаты (57,2%) и кавказцы (40%) [14].

По данным исследования больших групп пациентов в Европе, КТ встречается чаще зимой, объясняется это спазмом мелких ветвей коронарных артерий, который чаще возникает в холодную погоду, и вирусными заболеваниями, вызванными, например, *Parvovirus B19*, которые также чаще наблюдаются в зимнее время года.

Клиника. Как уже упоминалось в определении, клинические проявления КТ полностью совпадают с таковыми при ИМ. Наиболее частыми симптомами являются острая загрудинная боль (58,8% случаев), одышка (30% случаев), тахикардия, обмороки, тошнота, повышенная потливость,

тревога. Перечисленные симптомы продолжают от нескольких минут до часа [16]. Вероятность развития острой сердечной недостаточности составляет менее 10% [1]. Осложнения встречаются в 20% случаев КТ, преимущественно на ранних стадиях [31], и включают левожелудочковую недостаточность как в сочетании с отеком легких, так и без него, кардиогенный шок, митральную регургитацию, желудочковые нарушения ритма сердца, образование тромбов в ЛЖ, смерть и др.

Диагностика. В своих исследованиях некоторые авторы утверждают, что у 1,7–2,2% пациентов с предварительным диагнозом ОКС впоследствии была диагностирована КТ [5, 10].

В настоящее время в качестве стандартов диагностики КТ приняты критерии клиники Майо, предложенные в 2004 г. [1, 35]:

1. Переходные гипокинезия, акинезия или дискинезия срединных сегментов левого желудочка с участием или без вовлечения апикальных сегментов.
2. Распространенность нарушений локальной сократимости обычно выходит за рамки зоны, кровоснабжаемой той или иной коронарной артерией.
3. Часто отмечается наличие стрессовых триггеров.
4. Отсутствие обструкции коронарных артерий или ангиографических признаков острого разрыва бляшки.
5. Изменения на ЭКГ в виде смещения сегмента ST и/или инверсии зубца Т.
6. Незначительное повышение уровня сердечного тропонина и креатинфосфокиназы.
7. Отсутствие феохромоцитомы или миокардита.
8. Фракция выброса левого желудочка менее 40%.

Коронарная ангиография является ценным методом диагностики, так как именно благодаря этому

исследованию чаще всего подтверждается диагноз КТ (рис. 2). Принципиальное отличие КТ от ОКС – отсутствие гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий [1]. При обследовании 240 пациентов с диагнозом КТ у 211 патологии коронарных артерий не выявлено, у остальных стеноз был незначителен [31]. Максимальная обструкция коронарных артерий, согласно литературным данным, не превышает 50–65% [13]. С помощью эхокардиографии удается верифицировать снижение фракции выброса ЛЖ в диапазоне от 20 до 49% (рис. 3, а). В среднем через 18 дней происходит увеличение фракции выброса ЛЖ до 59–76% (рис. 3, б) [31]. При проведении рентгенографии у пациента с КТ могут быть признаки развития отека легких, однако это встречается довольно редко.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) все чаще стала использоваться в диагностике КТ, так как данный метод точно визуализирует изменения на конкретном участке сердечной стенки, определяя функции желудочка и идентифицируя обратимые изменения миокарда в виде отека/воспаления и необратимые в виде некроза/фиброза [8, 9, 39]. Кроме того, применяется МРТ с гадолинием, который при КТ не накапливается, в отличие от ИМ и миокардита, что помогает в дифференцировании диагнозов [18].

Как и при ОКС, при КТ проводится ЭКГ. Чаще всего (67–75%) наблюдается подъем сегмента ST и депрессия зубца Т (61%). В 95% случаев подъем сегмента ST встречается в прекардиальных отведениях и достигает максимума в V2–V3, причем амплитуда при КТ значительно выше, чем при ИМ, несмотря на сохранную проходимость передней нисходящей артерии [31]. У большинства пациентов с КТ наблюдается комбинация электрокардиографических симптомов, сохраняющаяся в течение 6 часов от начала приступа: отсутствие



Рис. 2. Коронарная ангиография пациента с кардиомиопатией такоцубо. Коронарные артерии не изменены [31]

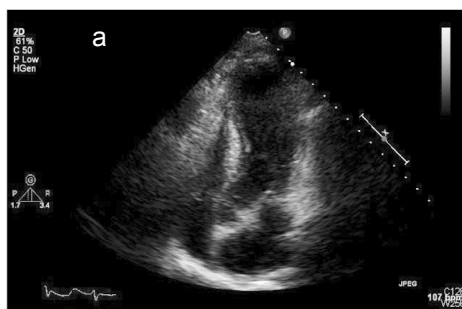
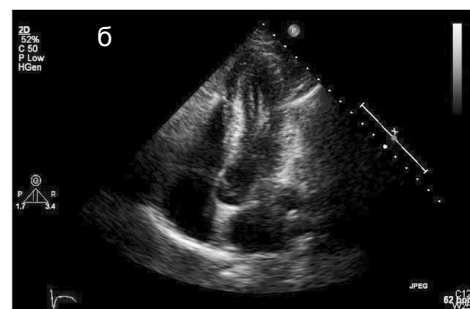


Рис. 3. Эхокардиография пациента с кардиомиопатией такоцубо: а – во время систолы, на которой видна акинезия верхушки сердца, фракция выброса 40%; б – через 2 месяца после перенесенного приступа, фиксируется улучшение сократимости верхушки сердца, фракция выброса увеличилась до 65% [31]



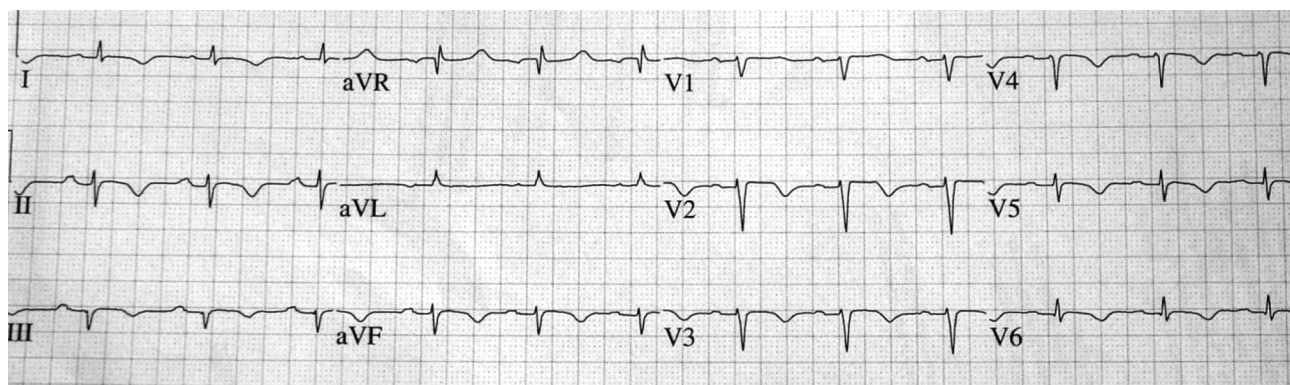


Рис. 4. Электрокардиограмма пациента через несколько дней после острого периода кардиомиопатии такоцубо: отсутствие подъема сегмента ST, инверсия зубца Т и низкоамплитудный зубец R [31]

патологического зубца Q и реципрокных изменений, отсутствие подъема сегмента ST в V1, подъем сегмента ST в aVR [24], а через несколько дней наблюдается отсутствие подъема сегмента ST, инверсия зубца Т и низкоамплитудный зубец R (рис. 4) [31].

Что касается сывороточных маркеров некроза миокарда, в ходе исследований было установлено, что наиболее специфичным и точным маркером КТ является комбинация натрийуретического пептида и тропонина I [25]. В острый период КТ отмечено большее повышение уровня катехоламинов, чем при ИМ [17, 26].

Лечение. На данный момент стандартов по лечению КТ не разработано. В качестве симптоматической терапии у гемодинамически нестабильных пациентов возможно использование внутриартериальной баллонной контрпульсации [10, 28, 34]. Ведутся споры по поводу применения кардиостимуляторов, так как они увеличивают количество циркулирующих катехоламинов [3]. Тем не менее кардиостимуляторы применяются у 20–40% пациентов с КТ.

Как отечественными, так и зарубежными авторами в качестве консервативного лечения рекомендуется использование β -блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов кальция, антикоагулянтов, антиагрегантов, нитратов [35], блокаторов кальциевых каналов [3]. По мнению других авторов, нитраты нежелательно использовать в лечении данной группы пациентов [11, 20, 21, 30]. Длительность приема лекарственных препаратов в отсутствие новых приступов КТ неизвестна, однако после восстановления функции ЛЖ возможна их отмена.

Заключение. Стресс является этиологическим фактором большого количества заболеваний, в том числе кардиомиопатии такоцубо, хотя этиопатогенез данного заболевания остается окончательно не установленным. Данное заболевание опасно не только своей неизученностью, но и осложнениями, среди которых сердечная недостаточность, кардиогенный шок и даже смерть. К счастью, в большинстве диагностированных случаев КТ имеет благоприятный прогноз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кокарева, М. В. Кардиомиопатия Takotsubo: определение понятий, роль катехоламинов в развитии заболевания, диагностические критерии / М. В. Кокарева // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 3. – С. 247–249.
2. Лиманкина, И. Н. Кардиомиопатия Такотсубо / И. Н. Лиманкина // Вестник аритмологии. – 2009. – № 56. – С. 48–58.
3. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States / S. W. Sharkey [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 472–479.
4. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review / M. Gianni [et al.] // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1523–1529.
5. Assessment of Takotsubo (ampulla) cardiomyopathy using ^{99m}Tc -tetrofosmin myocardial SPECT – comparison with acute coronary syndrome / K. Ito [et al.] // Ann. Nucl. Med. – 2003. – Vol. 17, № 2. – P. 115–122.
6. Boland, T. A. Stress-induced cardiomyopathy / T. A. Boland, V. H. Lee, T. P. Bleck // Crit. Care Med. – 2015. – Vol. 43, № 3. – P. 686–693.
7. “Broken heart syndrome”: catecholamine surge or aborted myocardial infarction? / H. Khallafi [et al.] // J. Invasive Cardiol. – 2008. – Vol. 20, № 1. – P. E9–13.
8. Cardiac magnetic resonance assessment of takotsubo cardiomyopathy / A. Abbas [et al.] // Clin. Radiol. – 2015. – Nov. 19.

9. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy / I. Eitel [et al.] // *JAMA*. – 2011. – Vol. 306, № 3. – P. 277–286.
10. Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome / K. A. Bybee [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 94, № 3. – P. 343–346.
11. Clinical implications of midventricular obstruction and intravenous propranolol use in transient left ventricular apical ballooning (Tako-tsubo cardiomyopathy) / T. Yoshioka [et al.] // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 155. – P. 526.e1–526.e7.
12. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy / C. Templin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373 (10). – P. 929–938.
13. Coronary artery disease in takotsubo cardiomyopathy / D. Haghi [et al.] // *Circ. J.* – 2007. – Vol. 71, № 7. – P. 1092–1094.
14. Donohue, D. Clinical characteristics, demographics and prognosis of transient left ventricular apical ballooning syndrome / D. Donohue, M. R. Movahed // *Heart Fail Rev.* – 2005. – Vol. 10, № 4. – P. 311–316.
15. Dorfman, T. A. Takotsubo cardiomyopathy: State-of-the-art review / T. A. Dorfman, A. E. Iskandrian // *J. Nucl. Cardiol.* – 2009. – Vol. 16, № 1. – P. 122–134.
16. Kathleen Davis FNP. Takotsubo Cardiomyopathy: Causes, Symptoms and Treatment / Kathleen Davis FNP. – 28 April 2016.
17. Kolkebeck, T. E. Takotsubo cardiomyopathy: an unusual syndrome mimicking an ST-elevation myocardial infarction / T. E. Kolkebeck, C. L. Cotant, R. A. Krasuski // *Am. J. Emerg. Med.* – 2007. – Vol. 25, № 1. – P. 92–95.
18. Murakami, T. Gender differences in patients with takotsubo cardiomyopathy: multicenter registry from Tokyo CCU network / T. Murakami, T. Yoshikawa // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, suppl. 1. – doi: 10.1093/eurheartj/eh309.P2981
19. Padayachee, L. Levosimendan: the inotrope of choice in cardiogenic shock secondary to takotsubo cardiomyopathy? / L. Padayachee // *Heart Lung Circ.* – 2007. – Vol. 6, Suppl 3. – P. S65–S70.
20. Page, S. P. Acute myocardial ischemia associated with latent left ventricular outflow tract obstruction in the absence of left ventricular hypertrophy / S. P. Page, A. Pantazis, P. M. Elliott // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2007. – Vol. 20. – P. 772.e1–772.e4.
21. Penas-Lado M. Transient left ventricular apical ballooning and outflow tract obstruction / M. Penas-Lado, R. Barriales-Villa, J. Goicolea // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1143–114.
22. Prevalence of incidental coronary artery disease in tako-tsubo cardiomyopathy / S. Kurisu [et al.] // *Coron. Artery Dis.* – 2009. – Vol. 20, № 3. – P. 214–218.
23. Reverse takotsubo cardiomyopathy: two case reports and review of the literature [Electronic resource] / Gautam R. Patankar [et al.] // *J. of Medical Case Reports.* – 2013. – URL: <http://www.jmedicalcasereports.com/content/7/1/84>
24. Simple and accurate electrocardiographic criteria to differentiate takotsubo cardiomyopathy from anterior acute myocardial infarction / M. Kosuge [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, № 22. – P. 2514–2516.
25. Simple markers can distinguish Takotsubo cardiomyopathy from ST segment elevation myocardial infarction / M. Budnik [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 219. – P. 417–420.
26. Spectrum and significance of electrocardiographic patterns, troponin levels, and thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with stress (tako-tsubo) cardiomyopathy and comparison to those in patients with ST-elevation anterior wall myocardial infarction / S. W. Sharkey [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101(12). – P. 1723–1728.
27. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy—a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning / A. R. Lyon [et al.] // *Nature Clinical Practice Cardiovasc. Medicine.* – 2008. – Vol. 5. – P. 22–29.
28. Stress induced cardiomyopathy presenting as acute coronary syndrome: Tako-Tsubo in Mercogliano, Southern Italy / F. Cangella [et al.] // *Cardiovasc. Ultrasound.* – 2007. – Vol. 5. – P. 36.
29. Takotsubo Cardiomyopathy: The “Broken Heart” Syndrome / K. Spyridon [et al.] // *Hellenic J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 51. – P. 451–457.
30. Takotsubo cardiomyopathy – the current state of knowledge / A. Bielecka-Dabrowa [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 142. – P. 120–125.
31. Takotsubo Cardiomyopathy [Electronic resource] / E. B. Tomich, DO Staff Physician, Department of Emergency Medicine, Brooke Army Medical Center [et al.] // *J. The heard.org Medscape.* – Jan 17, 2017. – URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1513631-overview>
32. Takotsubo Cardiomyopathy: Assessment With Cardiac MRI / G. C. Fernández-Pérez [et al.]. – DOI:10.2214/AJR.09.3369
33. Takotsubo cardiomyopathy: pathogenetic insights and myocardial perfusion kinetics using myocardial contrast echocardiography / L. Afonso [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2008. – Vol. 9, № 6. – P. 849–854.
34. Takotsubo syndrome in African-American women with atypical presentations: a single-center experience / H. M. Patel [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2007. – Vol. 30. – P. 14–18.
35. Takotsubo cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnosis and treatment // *World J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 6(7). – P. 602–609.
36. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm / H. Sato [et al.] // *Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure [in Japanese]* / K. Kodama, K. Haze, M. Hom, eds. – Tokyo: Kagakuhyouronsya Co, 1990. – P. 56–64.
37. Thorne, K. D. Apical ballooning “tako-tsubo” syndrome associated with transient left ventricular outflow tract obstruction / K. D. Thorne, E. K. Kerut, C. K. Moore // *Echocardiography.* – 2007. – Vol. 24. – P. 770–772.
38. Transient left ventricular dysfunction syndrome: Pathophysiological bases through nuclear medicine imaging / S. Cimarelli [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2009.
39. Usefulness of MRI in takotsubo cardiomyopathy: a review of the literature / A. A. Kohan [et al.] // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* – 2014. – Vol. 4, № 2. – P. 138–146.

TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHY**E. I. Gorshenina, N. V. Kurkina, A. P. Misharova, N. I. Notina**

ABSTRACT A new form of acquired cardiomyopathy – takotsubo cardiomyopathy – is considered. Benign reversible spasm of coronary arteries is the ground of its pathogenesis; this spasm clinically resembles myocardial infarction attack. Stress is more often proved to be the cause of this pathology; it takes place in persons of various age groups; its outcome is more often is favorable.

Key words: Takotsubo cardiomyopathy, stress, heart apex dilatation, akinesia, broken heart syndrome, stress-induced cardiomyopathy.