

ID: 2014-03-4109-R-3998

Обзор

Кокорева М.В.

Кардиомиопатия Takotsubo: определение понятий, роль катехоламинов в развитии заболевания, диагностические критерии

*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России***Ключевые слова:** кардиомиопатия Takotsubo

Определение

Стресс-индуцированная кардиомиопатия, также называемая синдромом преходящей дисфункции левого желудочка или Takotsubo-кардиомиопатия, становится все более известной, обычно характеризуется транзиторной систолической дисфункцией и обширной акинезией апикальных и / или средних сегментов левого желудочка, жалобами имитирующие острый коронарный синдром, но при отсутствии обструкции коронарных артерий [1, 2], сопровождаются изменениями на ЭКГ, а также ограниченным выбросом сердечных маркеров, не соответствующих этой степени акинезией.

Около 20 лет назад этот синдром описывался только у японских пациентов. Однако во всем мире на данный момент по статистике 2% из 300000 сердечных приступов приходится на это заболевание. Это говорит о большей информированности врачей, улучшении диагностики и установления четких критериев для постановки диагноза. Следует ожидать увеличения частоты своевременной диагностики такоцубо-кардиомиопатии при условии доступности неотложной коронароангиографии в большинстве кардиологических центров в первые 24 часа, как того и требуют современные рекомендации по оказанию неотложной помощи больным с острым коронарным синдромом [3].

Термин «такоцубо» (tako-tsubo) в переводе с японского языка означает приспособление для ловли осьминогов – керамический горшок с круглым основанием и узким горлышком. Именно такую форму у больных при эхокардиографии приобретает левый желудочек (ЛЖ) в систолу, что объясняется отсутствием сокращения его верхушки с одновременным избыточным сокращением базальных отделов [4].

Патогенез

Патогенетические механизмы включают в себя избыток катехоламинов спазм коронарных артерий, и микрососудистую дисфункцию [5, 6].

Потенциальная роль разрыва холестериновой бляшки и тромбоза со спонтанным тромбозом не были установлены. Однако результаты внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) показали доказательство разрыва бляшки в середине левой передней нисходящей коронарной артерии в 5 из 5 пациентов с диагнозом стресс-индуцированной кардиомиопатии [7], но другая серия ВСУЗИ не нашла никаких доказательств относительно этой гипотезы [8, 9].

Связь развития стрессовой кардиомиопатии с физическим или эмоциональным стрессом [1, 10-15], показывают, что это расстройство может быть вызвано диффузным действием катехоламинов вызванным микрососудистым спазмом или дисфункцией, путем прямого токсического действия катехоламинов [16]. У некоторых пациентов с индуцированной стрессом кардиомиопатией, единственным очевидным стрессом является воздействие препаратов катехоламинов или бета-агонистов в обычных клинических дозах [17].

Возможность патогенной роли катехоламинов выявлена в ряде исследований определения в плазме катехоламинов [4,18-20]. Объединяя результаты из этих серий, плазменные уровни норадреналина были повышены в 74 % и составили следующие концентрации: эпинефрин-1264 пг/мл против нормальной концентрации 376 пг / мл; норэпинефрин-2284 пг/мл против 1100 пг / мл [21]. Повышение уровня катехоламинов и обратимые изменения левого желудочка наблюдались также в крысиной модели, вызванной стрессом [22]. Однако, высокий уровень катехоламинов в крови не является повсеместно встречаемым у обследуемых пациентов и некоторые исследования показали нормальный уровень [23].

Дальнейшая поддержка гипотезы действия катехоламинов обеспечивается наблюдениями подобной обратимой кардиомиопатии с глобальной или очаговой дисфункцией у пациентов с феохромоцитомой [24] и в условиях острого повреждения головного мозга, которые также постулируются связанными с действием катехоламинов [25]. По данным эндомикардиальной биопсии в серии из восьми пациентов в период дисфункции левого желудочка [11, 13, 16] обнаружены гистологические признаки катехоламиновой токсичности [26, 27] - отсутствие признаков миокардита [28], обнаружение интерстициального фиброза [11], внутриклеточное накопление гликогена, множество вакуолей, дезорганизованность цитоскелета миокардиоцитов, увеличение белка внеклеточного матрикса [23, 27]. Эти изменения нивелировались почти полностью после функционального восстановления. Предположительно, что наибольший эффект в апикальной части миокарда может быть связан с более высокой плотностью бета-адренорецепторов в этом месте [29].

Эпидемиология

Стресс-индуцированной кардиомиопатия гораздо чаще встречается у женщин, чем у мужчин. В обзоре десяти проспективных серий, женщины составляли от 80 до 100 % случаев, со средним возрастным интервалом от 61 до 76 лет [31]. У женщин > 55 лет риск развития заболевания был в 4,8 раза выше, по сравнению с женщинами <55 лет, особенно у женщин в постменопаузальном периоде, выступающим как стрессовый триггерный фактор и меняющийся гормональный фон [2, 10, 12, 14, 30-32]. Исследователи подозревают, что пожилые женщины более уязвимы из-за снижения уровня эстрогена после менопаузы. Кардиомиопатия диагностируется и у детей. Клинические проявления и данные ЭКГ у подростков были сходные с острым коронарным синдромом. Это объясняется тем, что дифференцировка надпочечников продолжается после рождения ребенка вплоть до 14—16 лет, что и объясняет некорректный ответ на стресс [33].

Факторы риска

К факторам риска, которые обычно связаны с развитием стрессовой кардиомиопатии следует отнести курение, злоупотребление алкоголем, тревожные состояния и гиперлипидемия. Провоцирующими факторами могут выступать: физический стресс, внезапное падение артериального давления, тяжелая болезнь, операция или медицинская процедура (например, сердечный стресс-тест), сильная боль, насилие в семье, приступ астмы, получение плохих новостей (например, диагностика рака), несчастный случай, неожиданная потеря или болезнь близкого родственника, финансовый убыток, сильный страх, публичные выступления [34].

Клиника

Наиболее распространенным симптомами являются острая загрудинная боль (58,8% случаев), а затем одышка (30% случаев), обмороки, тахикардия. Острыми осложнениями стресс-индуцированной кардиомиопатии являются остановка сердца, тахикардии (включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков), брадиаритмии. Стресс-индуцированный гиперкинез левого желудочка может способствовать развитию шока и серьезной митральной регургитации [1, 10, 12], верхушечное тромбообразование и инсульт [17]. Вероятность развития острой сердечной недостаточности возможно предсказать на основе наличия или отсутствия следующих трех переменных: возраст > 70 лет, наличие физического стрессора и снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 40 процентов [35]. При обследовании 118 больных, вероятность развития острой сердечной недостаточности был < 10 процентов при отсутствии этих факторов риска.

Диагностика

Диагностическими критериями клиники Мейо являются [30, 34, 35]:

1. Переходные гипокинезия, акинезия или дискинезия левого желудочка середины сегментов с или без апикального участка.
2. Региональных аномалий движения стенки обычно выходят за рамки одного эпикардальной коронарного распределения.
3. Наличие стрессовых триггеров часто, но не всегда.
4. Отсутствие обструкции коронарных артерий или ангиографических признаков острого разрыва бляшки.
5. Электрокардиографические аномалии (либо изменение высоты ST- сегмента и / или инверсия зубца Т).
6. Скромные высоты сердечного тропонина и креатинфостокиназы.
7. Отсутствие феохромоцитомы или миокардита.
8. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 40 процентов.

Электрокардиографические проявления имитируют острый коронарный синдром. Характерен инфарктоподобный подъем сегмента ST, наиболее распространенной в передних грудных отведениях; диффузная инверсии зубца Т с продлением интервала QT, аномальные волны Q, неспецифические нарушения. Восстановление ЭКГ происходит на 2-3 неделе болезни.

Наиболее специфичные изменения при ЭХО-кг и контрастной вентрикулографии. Характерен акинез или дискинез верхушки и средней части ЛЖ с гиперконтрактальностью основания и обструкцией выходного тракта ЛЖ. При этом форма ЛЖ напоминает приспособление для ловли осьминогов. Общая систолическая функция снижается, а средняя ФВ ЛЖ варьируется в диапазоне от 20 до 49 процентов [1, 2, 31].

Ангиография является ценным методом диагностики. Принципиальное отличие кардиомиопатии токацубо от острого коронарного синдрома – отсутствие гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий.

MPT с гадолинием помогает в дифференциальном диагнозе с такими заболеваниями как инфаркт миокарда и миокардит. Гадолиний не накапливается при стресс-индуцированной кардиомиопатии, в отличие от инфаркта миокарда, в котором интенсивное (т.е. > 5 стандартных отклонений выше средней интенсивности сигнала дистанционного миокарда) субэндокардиально или трансмурально. При миокардите характерно неоднородное накопление гадолиния. MPT может также дать определение тромбов в левом или правом желудочке, которые не могут быть обнаружены с помощью ЭХО-кг [11, 31].

Повышение сердечных сывороточных маркеров контрастирует с часто тяжелыми нарушениями гемодинамики. Распространенность повышения креатинкиназы-MB и / или тропонина у пациентов было в 89,3% случаев, в 10,7% показало нормальный уровень этих сердечных ферментов. Средняя максимальная вариабельность креатинкиназы-MB и рост тропонина были 27,4 мкг/л (норма 5.2-115.7 мкг / л) и 18,7 мкг / л (норма 2.0-97.6 мкг/л), соответственно [1, 3, 20].

Лечение

До настоящего времени отсутствуют формальные рекомендации по лечению больных с СКМП. Считается, что в острой фазе заболевания показано применение транквилизаторов, если развитию синдрома предшествовал эмоциональный стресс, а также устранение других возможных провоцирующих факторов, например боли. Назначаются ингибиторы АПФ, бетаадреноблокаторы, антикоагулянты, диуретики, антагонисты кальция. Кроме того, в таких случаях целесообразно выполнение внутриаортальной баллонной контрпульсации. При динамической обструкции выходного тракта ЛЖ противопоказано использование препаратов положительного инотропного действия. Продолжительность приема антикоагулянтов варьируются в зависимости от скорости восстановления функции сердца. На фоне поддерживающей терапии всегда происходит спонтанное выздоровление в течение 2 месяцев. В 5% случаев возникает рецидив заболевания, вероятно, провоцируемый ассоциированным пусковым механизмом.

Заключение

Takotsubo кардиомиопатия представляет собой новый вариант кардиомиопатии, который стал диагностироваться в последние годы. Основным пусковым фактором заболевания является выраженный физический и эмоциональный стресс, относительно часто встречается у пожилых женщин. Патогенетические механизмы обуславливаются токсическим действием катехоламинов, поэтому сочетание α -и β -адреноблокаторов, добавление эстрогенов в терапию у женщин в постменопаузе может защитить от его развития или смягчить клинические проявления. Этот вид кардиомиопатии следует считать возможной причиной внезапной сердечной

смерти в результате аритмии, в том числе у лиц без явных сердечных заболеваний. Чтобы лучше понять патогенетические механизмы, разработать рациональную систему профилактики и схем лечения, созданы регистры.

Наиболее значимые из них:

1. многонациональное, проспективное и ретроспективное, обсервационное исследование пациентов с Takotsubo кардиомиопатией - международный Takotsubo регистр Цюрихского университета (InterTAK Registry);
2. многоцентровый регистр сети отделений кардиореанимации г.Токио [32];
3. INTrial является надежной, проверенной и одобренной системой для онлайн ввода данных, проверки данных и управления данными для клинических испытаний, в том числе по кардиомиопатии takotsubo.

Литература

1. Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart* 2003; 89:1027.
2. Kurowski V, Kaiser A, von Hof K, et al. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest* 2007; 132:809.
3. Литвиненко РИ, Шуленин СН, Куликов АН и др. О дифференциальной диагностике транзиторной ишемии миокарда – такоцубо-кардиомиопатии. *Вестник российской военно-медицинской академии* 2013; (1): 84-93.
4. Sato H, Tateishi H, Uchida T, et al. Takotsubo type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M, editors. *Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure*. Kagaku Hyoronsha, Tokyo, 1990. 56–64.
5. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β 2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation* 2012; 126: 697-706.
6. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005; 352: 539-548.
7. Ibanez B, Navarro F, Cordoba M, et al. Tako-tsubo transient left ventricular apical ballooning: is intravascular ultrasound the key to resolve the enigma? *Heart* 2005; 91: 102-104.
8. Haghi D, Roehm S, Hamm K, et al. Takotsubo cardiomyopathy is not due to plaque rupture: an intravascular ultrasound study. *Clin Cardiol* 2010; 33: 307-310.
9. Delgado GA, Truesdell AG, Kirchner RM, et al. An angiographic and intravascular ultrasound study of the left anterior descending coronary artery in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2011; 108: 888-891.
10. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 11-18.
11. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, et al. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 737-742.
12. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 2005; 111: 472-479.
13. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005; 352: 539-548.
14. Bybee KA, Prasad A, Barsness GW, et al. Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol* 2004; 94: 343-346.
15. Watanabe H, Kodama M, Okura Y, et al. Impact of earthquakes on Takotsubo cardiomyopathy. *JAMA* 2005; 294: 305-307.
16. Nef HM, Möllmann H, Kostin S, et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur Heart J* 2007; 28: 2456-2464.
17. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 333-341.
18. Ito K, Sugihara H, Katoh S, et al. Assessment of Takotsubo (apical) cardiomyopathy using ^{99m}Tc -tetrofosmin myocardial SPECT--comparison with acute coronary syndrome. *Ann Nucl Med* 2003; 17: 115-122.
19. Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, et al. ^{123}I -MIBG myocardial scintigraphy in patients with "takotsubo" cardiomyopathy. *J Nucl Med* 2004; 45: 1121-1127.
20. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Time course of electrocardiographic changes in patients with tako-tsubo syndrome: comparison with acute myocardial infarction with minimal enzymatic release. *Circ J* 2004; 68: 77-81.
21. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006; 27: 1523-1529.
22. Ueyama T. Emotional stress-induced Tako-tsubo cardiomyopathy: animal model and molecular mechanism. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1018: 437-444.
23. Madhavan M, Borlaug BA, Lerman A, et al. Stress hormone and circulating biomarker profile of apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy): insights into the clinical significance of B-type natriuretic peptide and troponin levels. *Heart* 2009; 95: 1436-1441.
24. Kassim TA, Clarke DD, Mai VQ, et al. Catecholamine-induced cardiomyopathy. *Endocr Pract* 2008; 14: 1137-1149.
25. Aho J, Sudhir K, Farouque HM, et al. Transient left ventricular dysfunction under severe stress: brain-heart relationship revisited. *Am J Med* 2006; 119: 10-17.
26. Karch SB, Billingham ME. Myocardial contraction bands revisited. *Hum Pathol* 1986; 17: 9-13.
27. Fineschi V, Silver MD, Karch SB, et al. Myocardial disarray: an architectural disorganization linked with adrenergic stress? *Int J Cardiol* 2005; 99: 277-282.
28. Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, et al. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002; 143: 448-455.
29. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, et al. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy--a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5: 22-29.
30. Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 858-865.
31. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation* 2008; 118: 2754-2762.
32. Murakami T, Yoshikawa T. Gender differences in patients with takotsubo cardiomyopathy: multi-center registry from Tokyo CCU network. *Eur Heart J* 2013; 34 (suppl 1): doi: 10.1093/eurheartj/eh309.P2981
33. Сенаторова АС, Стенковая ИА. Кардиомиопатия такоцубо у подростков-новый клинический вариант неклассифицируемых кардиомиопатий. *Таврический медико-биологический вестник* 2010; 13(2).
34. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *American Heart Journal* 2008; 155(3): 408-417.
35. Madhavan M, Rihal CS, Lerman A, Prasad A. Acute heart failure in apical ballooning syndrome (TakoTsubo/stress cardiomyopathy): clinical correlates and Mayo Clinic risk score. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1400-1401.