
ЛЕКЦИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.124

Кардиомиопатия такотсубо (часть 1)

А. М. Лебедева, Е. Ю. Васильева, А. В. Шнектор*

Кафедра кардиологии ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета

Кардиомиопатия такотсубо (КМПТ) – редкий вид кардиомиопатии, при котором возникают обратимые нарушения сократимости миокарда. Основным признаком синдрома является преходящий дискинез верхушки левого желудочка при отсутствии значимых стенозов коронарных артерий при коронароангиографии. В первой лекции рассмотрена эпидемиология и ранние теории патогенеза кардиомиопатии такотсубо. Так, в серии работ у пациентов с КМПТ показано возникновение спазма коронарных артерий и обструкции выводного тракта левого желудочка. В связи с тем что КМПТ развивается преимущественно после стресса при повышенном уровне катехоламинов в крови, ее патогенез также связывают с токсическим воздействием катехоламинов на миокард.

Ключевые слова: кардиомиопатия такотсубо, острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST*, катехоламины, адренорецепторы.

Takotsubo cardiomyopathy (TSCM) is a rare type of cardiomyopathy in which reversible disorders of myocardium contractility are seen. The basic feature of a syndrome is transient dyskinesia of left ventricular apex without significant coronary artery stenoses in coronary angiography. In the first lecture we studied epidemiology and early theories of pathogenesis for Takotsubo cardiomyopathy. It is shown in series of papers that patients with TSCM have spasm of coronary arteries and left ventricular outflow tract. Due to the fact that TSCM is mostly developed after stress with increase level of catecholamines in blood, its pathogenesis also refers to toxic effect of catecholamines on myocardium.

Key words: Takotsubo cardiomyopathy, acute myocardial infarction with *ST*-segment elevation, catecholamines, adrenoreceptors.

Кардиомиопатия такотсубо (КМПТ), также известная как синдром апикального баллонирования миокарда или синдром «разбитого сердца», была описана впервые в Японии в 1990 г. Н. Satoh и соавт. [41] как преходящие нарушения сократимости миокарда. В остром периоде болезнь напоминает острый инфаркт миокарда (ОИМ) [45]. Однако при коронарографии признаки поражения венечных артерий не выявляются. Классический вариант болезни сопровождается акинезом или дискинезом верхушки сердца с гиперкинезом базальных сегментов. Сердце при этом приобретает своеобразную конфигурацию: левый желудочек в острой фазе по форме напоминает песочные

часы или японскую ловушку для осьминогов такотсубо – кувшин с узким горлышком и широким дном [9]. Патогенез КМПТ до сих пор остается неясным. Существует множество теорий о предполагаемых механизмах развития КМПТ, но ни одна из них не объясняет полностью совокупность изменений, развивающихся в миокарде пациентов с КМПТ. Так как чаще всего КМПТ возникает после стресса при повышенном уровне катехоламинов в крови, ее развитие связывают с прямым токсическим воздействием катехоламинов на миокард [28]. В то же время в серии работ показано, что при развитии КМПТ снижается резерв коронарного кровотока [30]. Одной из предполагаемых

* E-mail: asya.lebedev@mail.ru

причин развития КМПТ является эндотелиальная дисфункция, возникающая под действием катехоламинов.

Эпидемиология кардиомиопатии такотсубо

На данный момент опубликовано несколько крупномасштабных исследований, в общей сложности описавших несколько тысяч пациентов с КМПТ, как среди азиатской, так и среди европейской популяции [6, 8, 14]. В последних ретроспективных исследованиях показано, что среди всех пациентов, поступивших в отделение неотложной кардиологии с жалобами на длительный приступ загрудинной боли и с клинической картиной острого коронарного синдрома (ОКС), 1,1–2,7% пациентов в дальнейшем был поставлен диагноз КМПТ [11]. Наиболее часто КМПТ развивается у женщин и у лиц пожилого возраста (средний возраст 58–77 лет) [42]. Так, при сопоставлении данных исследований K. Hertting, A. Facciorusso, K. Tshuchihashi, S. Azzarelli, P. Eshtehardi, I. S. Wittstein, M. Gianni, W. Desmet, S. W. Sharkey, D. Donohue, B. Schneider и др. было показано, что синдром такотсубо в 92% случаев развивается у женщин, более того, 91% из них находится в постменопаузальном периоде [8, 11, 14, 42, 45]. При этом было показано, что 60% случаев КМПТ выявляется среди азиатских женщин в возрасте около 70 лет, а 40% случаев – среди европейских женщин в среднем возрасте 64 лет [8].

Патогенез кардиомиопатии такотсубо

Патогенез синдрома такотсубо полностью не известен [6]. Для объяснения возможных механизмов развития КМПТ было предложено несколько гипотез: вазоспазм коронарных артерий, обструкция выводного тракта левого желудочка (ВТЛЖ), перегрузка катехоламинами, нейрогуморальные нарушения и дисфункция микроциркуляторного коронарного русла [45, 49].

Спазм коронарных артерий

Описаны различные формы дисфункции левого желудочка при синдроме такотсубо (апикальное баллонирование, мидвентрикулярная дисфункция, поражение правого желудочка и др.), однако причина, лежащая в основе данных нарушений, до сих пор не найдена. В качестве возможного объяснения была предложена гибернация миокарда с преходящими структурными, функциональными и метаболическими нарушениями, возникающая при кратковременных эпизодах ишемии, вызванных вазоспазмом коронарных артерий [34]. K. Dote и соавт. первыми описали взаимосвязь между сниженным коронарным кровотоком и нарушением сократимости миокарда у 5 пациентов с диагностированной КМПТ и отсутствием стенозов коронарных артерий [9]. Дальнейшие исследования также подтвердили нарушение коронарного кровотока у пациентов с КМПТ, схожее с нарушениями у пациентов с ОКС. В качестве косвенного подтверждения гипотезы вазоспазма можно привести исследование В. Ibanez и соавт., проведенное на 11 пациентах с КМПТ с развившейся акинезией и дискинезией верхушки левого желудочка. В данном исследовании было показано, что длина передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ), которая перегибается через верхушку сердца и продолжается в задней межжелудочковой борозде, у пациентов с КМПТ значительно больше, чем у пациентов с ОИМ и у здоровых добровольцев [17]. Описанные особенности ПМЖВ при развитии спазма в течение КМПТ могли приводить к нарушению сократимости миокарда преимущественно в области верхушки. Однако в исследованиях на большей выборке пациентов с КМПТ эти данные не подтвердились: локализация нарушений сократимости миокарда у пациентов с КМПТ не коррелировала с длиной ПМЖВ [44]. На дан-

ный момент теория о роли вазоспазма в развитии КМПТ не является распространенной, так как по результатам большинства исследований спонтанный вазоспазм коронарных артерий при проведении коронарографии обнаруживался только у 2% пациентов с КМПТ [6]. Более того, область нарушения сократимости стенок левого желудочка при КМПТ чаще всего по размерам преобладает над зоной кровоснабжения одной коронарной артерии [16]. Наконец, гистологические изменения, обнаруживаемые при КМПТ (инфильтрация мононуклеарами, накопление внеклеточного матрикса и некроз кардиомиоцитов (КМЦ) по типу полос пересокращения) [32], не наблюдаются у пациентов с изолированной ишемической гибернацией миокарда [22].

Некоторые исследователи проводили тесты с внутрикоронарным введением эргонолина или ацетилхолина для измерения частоты возникновения провоцируемого вазоспазма коронарных артерий [1]. Сопоставление их результатов показывает, что многосудистый вазоспазм может быть вызван у 24 из 84 (28,6%) пациентов с КМПТ [45]. Эти данные подтверждаются другими обзорами, в которых показано, что провокационные тесты положительны только у 18–27% пациентов с КМПТ [6]. В недавнем исследовании L. Galiuto и соавт. проведено сравнение пациентов в острой фазе КМПТ и в острой фазе ОИМ с подъемом сегмента *ST* (ОИМп*ST*). У пациентов определяли перфузию миокарда с помощью контрастной эхокардиографии (ЭхоКГ) и индекс сократимости миокарда в покое и после введения аденозина. Было показано, что только в группе пациентов с КМПТ возникало преходящее нарушение перфузии и сократимости миокарда на введение аденозина, что может объясняться спровоцированным спазмом сосудов микроциркуляторного русла [12]. Однако подобное нарушение перфузии также может возникать в связи с микрососудистой дисфункцией под воздей-

ствием катехоламинов. В связи с приведенными данными можно сказать, что вазоспазм эпикардальных коронарных артерий и артериол микроциркуляторного русла возникает и может провоцироваться у некоторых пациентов с КМПТ, но не является истинной причиной развития КМПТ.

Обструкция выводного тракта левого желудочка

Ранние исследования, посвященные патогенезу КМПТ, показали, что у пациентов с синдромом такотсубо развивается обструкция ВТЛЖ. По данным исследования R. Mahmoud и соавт., обструкция ВТЛЖ обнаруживается примерно у 25% пациентов с КМПТ и при этом часто сочетается с изгибом или утолщением межжелудочковой перегородки (наблюдался в 30% случаев) [10], систолическим присасыванием передней створки митрального клапана и митральной регургитацией (в 100% случаев) [38]. Специфическая морфология межжелудочковой перегородки наиболее часто определяется у пожилых пациентов и является важным фактором, способствующим развитию обструкции ВТЛЖ при КМПТ, схожей с обструкцией, возникающей при гипертрофической кардиомиопатии [10]. Утолщение межжелудочковой перегородки в средних отделах левого желудочка определяется чаще у женщин пожилого возраста и связано с возникновением обструкции ВТЛЖ [27]. Основываясь на описанных выше данных, ученые выдвинули гипотезу, что именно обструкция ВТЛЖ может вызывать нарушение кровоснабжения миокарда, приводящее затем к развитию КМПТ.

Следует отметить, что в литературе приведен целый ряд клинических случаев возникновения обструкции ВТЛЖ под воздействием иотропных препаратов при различных патологиях. К примеру, при проведении стресс-ЭхоКГ с добутамином (ДСЭ) у пациентов с ишемичес-

кой болезнью сердца (ИБС) возникает обструкция ВТЛЖ [46]. Также описаны случаи возникновения обструкции ВТЛЖ у пациентов, получающих катехоламины (КА) при септическом шоке [50] или проходящих рутинное обследование функционального состояния сердца методом ДСЭ [29]. В вышеперечисленных и других исследованиях было показано, что обструкция при ДСЭ возникает как у выходного тракта, так и в середине полости левого желудочка, при этом хронотропный ответ и систолическое АД были выше у пациентов с обструкцией, у них же чаще возникала стенокардия при ДСЭ. В связи с этим было предположено, что более высокий хронотропный ответ на ионотропные препараты является основной причиной обструкции при ДСЭ [7]. Также в исследовании Т. Kushikata и соавт. было показано, что обструкция ВТЛЖ при ДСЭ устраняется введением β 1-блокатора ландиолола [25]. Все это свидетельствует о том, что обструкция ВТЛЖ может развиваться под воздействием катехоламинов.

В нескольких исследованиях при проведении теста ДСЭ помимо обструкции ВТЛЖ обнаруживались также нарушения сократимости миокарда, соответствующие таковым при КМПТ [27]. Так, в исследовании М. Previtali и соавт. приведено клиническое описание пациентки 73 лет, поступившей в отделение неотложной кардиологии с классическим синдромом такотсубо, у которой через 5 дней (после восстановления сократимости миокарда) провели ДСЭ. В течение первой ступени теста появилась акинезия дистальной части межжелудочковой перегородки и верхушки левого желудочка, на следующей ступени — систолическое присасывание передней створки митрального клапана и внутрижелудочковый градиент давления более 150 мм рт. ст., а также тяжелая митральная регургитация. После введения пропранолола регургитация и обструкция ВТЛЖ уменьшились [38]. Аналогич-

ные изменения при ДСЭ у пациентов с КМПТ в фазу восстановления наблюдались и в других исследованиях (Е. Merli, J. Looi, F. Venditti) [27]. Приведенные результаты показывают, что обструкция ВТЛЖ у пациентов с КМПТ является вторичной и, вероятно, развивается в ответ на повышение уровня КА в крови.

Токсическое действие катехоламинов

Основной теорией развития КМПТ на настоящий момент является токсическое действие повышенного уровня катехоламинов на миокард и избыточная симпатическая стимуляция [28, 49]. Воздействие эндогенного (эмоционального) или экзогенного (травма, хирургические операции или чрезмерная физическая нагрузка) стресса отмечают в преобладающем большинстве случаев развития КМПТ. Данная взаимосвязь привела к предположению, что механизм развития КМПТ может быть ассоциирован с воздействием симпатической нервной системы при стрессе [40]. Первыми повышенный уровень катехоламинов в крови у пациентов с КМПТ описали Y. J. Akashi и соавт. [1]. Согласно опубликованным данным, уровень катехоламинов в крови значительно повышен в острой фазе КМПТ, и данное повышение может обуславливать прямое токсическое действие КА на миокард [24, 49]. Концентрация КА в плазме пациентов с КМПТ в 2–3 раза превышает таковую в плазме пациентов с ОИМ [49]. D. S. Goldstein и соавт. определили, что базальный уровень адреналина у здоровых добровольцев составляет 37 пмоль/л, уровень адреналина у пациентов с ОИМ составляет 376 пмоль/л, а у пациентов с КМПТ — 1264 пмоль/л [13]. D. M. Aronov описывает 11 пациентов с КМПТ, у которых при пробе с физической нагрузкой происходило трехкратное увеличение экскреции с мочой адреналина, что не наблюдалось у 61 больного того же возраста с ИБС [3]. Показано, что назначение адреналина в надфармакологических до-

зах приводит к развитию КМПТ, что также подтверждает теорию КА-индуцированного поражения миокарда [26]. Кроме того, описаны случаи, когда повышенная продукция КА при феохромоцитоме (опухоли надпочечников, вырабатывающей КА) вызывала обратимую дисфункцию левого желудочка [21]. На настоящий момент наличие феохромоцитомы является критерием исключения при диагностике КМПТ [19].

R. Proietti и соавт. описали клинический случай, в котором у женщины 75 лет мидвентрикулярная форма КМПТ развилась на фоне приема анагрелида (ингибитора фосфодиэстеразы III, обладающего положительным хронотропным и ионотропным эффектом). Они предположили, что, помимо ранее указанных механизмов КА-индуцированной гибернации миокарда или ишемической гибернации при спазме эпикардальных сосудов, возможно воздействие интенсивной ионотропной стимуляции и симпатической гиперактивации на миокард при развитии КМПТ [39].

Исследования с использованием радионуклидной визуализации обеспечили более детальное понимание роли симпатической нервной системы в развитии синдрома такотсубо. Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) у пациентов с КМПТ показала накопление ^{11}C -гидроксиэфедрина в сегментах левого желудочка с нарушенной сократимостью, что отражает повышенную симпатомиметическую активность [37]. Y. J. Akashi и соавт. провели ряд исследований среди пациентов с КМПТ с использованием сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -метаиодбензилгуанидином для измерения плотности симпатических нервов в сердце и их функционирования [2]. Метаиодбензилгуанидин по своей структуре сходен с норадреналином, и организм использует те же механизмы для накопления метаиодбензилгуанидина, что и для накопления норадреналина. Соответственно, сниже-

ние захвата метаиодбензилгуанидина миокардом обозначает адренергическую дисфункцию. Сцинтиграфию проводили в течение 3 ч с момента поступления пациентов с КМПТ и после восстановления функции левого желудочка. Интенсивность вымывания препарата была значительно выше в начале исследования, чем через 3 мес. В связи с этим исследователи предположили, что симпатическая гиперактивация может вызывать гибернацию миокарда при сохраненном коронарном кровотоке [2]. P. M. Pessoa и соавт. также подтвердили, что захват ^{123}I -метаиодбензилгуанидина при сцинтиграфии снижен в острой фазе КМПТ, что свидетельствует о дефекте симпатической иннервации [36].

В нескольких исследованиях было описано, что гистологические изменения миокарда при КМПТ сходны с изменениями при КА-индуцированном токсическом повреждении миокарда у животных [31] и у людей [45]. Более того, подобные гистологические изменения отмечали у пациентов с доказанной гиперкатехоламинемией – с феохромоцитомой [48] и субарахноидальным кровоизлиянием [33] (обе патологии сопровождаются дисфункцией левого желудочка и на данный момент внесены в критерии исключения при диагностике КМПТ [19]).

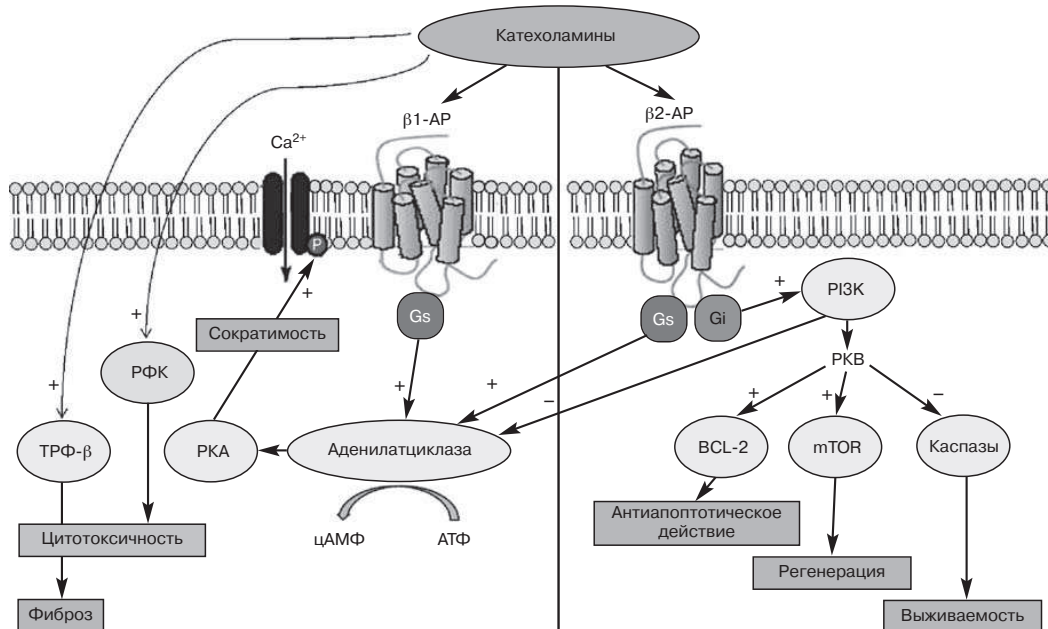
Перегрузка катехоламинами вызывает такие структурные изменения в миокарде, как увеличение продукции внеклеточного матрикса, некроз кардиомиоцитов по типу полос пересокращения (contraction band necrosis – единая форма повреждения КМЦ под действием высоких уровней КА) и значительная инфильтрация нейтрофилами [32]. Воздействие избыточного количества КА приводит к различным клеточным ответам, которые могут быть как защитными, так и негативно действующими на функционирование КМЦ. К отрицательным эффектам относится увеличение уровня реактивных форм кислорода, вызывающих оксида-

тивный стресс, повышение продукции трансформирующего фактора роста β , вызывающего ускорение процессов фиброза миокарда, увеличение продукции внеклеточного матрикса и нарушение кальциевой регуляторной системы [5]. Например, под действием КА повышается уровень белка сарколипина, основной функцией которого является снижение аффинитета кальциевой аденозинтрифосфатазы (АТФазы) саркоплазматической сети КМЦ. Это приводит к снижению транспорта кальция в саркоплазматическую сеть и увеличению количества внутриклеточного кальция. При этом аффинитет сарколипина к подавлению АТФазы саркоплазматической сети дополнительно повышается при связывании с участием фосфоламбана (белок, подавляющий активность АТФазы саркоплазматической сети), присутствующего в цитоплазме КМЦ [32]. В двух независимых исследованиях было показано, что повышенный уровень сарколипина у мышей приводит к замедлению расслабления КМЦ и нарушению функций сердца [4]. Требуются дальнейшие исследования для определения влияния избыточной концентрации КА на уровень сократительных белков.

При воздействии на β 1- и β 2-адренергические рецепторы активируются стимулирующие G-белки, и связанная с ними аденилатциклаза вызывает образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). При этом повышается концентрация цАМФ-зависимой протеинкиназы А (РКА), которая в физиологической концентрации вызывает открытие кальциевых мембранных каналов и усиление сокращений КМЦ (позитивный ионотропный эффект) [28]. Однако в надфизиологических концентрациях РКА вызывает кальциевую перегрузку, образование реактивных форм кислорода и развитие оксидативного стресса в КМЦ [28]. В исследованиях с экспериментальными моделями на животных было показано,

что КА вызывают образование свободных радикалов кислорода, которые повреждают КМЦ, однако данное повреждение уменьшается под воздействием антиоксидантов [43]. Протеинкиназа А также приводит к активации кальций-кальмодулин-зависимой протеинкиназы II, которая обладает проапоптотическими эффектами, активируя каспазы. Интересно отметить, что в надфизиологических концентрациях адреналин вызывает отрицательный ионотропный эффект в КМЦ [28]. Данные нарушения в ответе на действие КА могут возникать из-за переключения связывания β 2-адренорецепторов со стимулирующего G-белка на ингибирующий G-белок под воздействием чрезмерных доз адреналина (реже – норадреналина) – так называемый процесс смены стимула [15]. При переключении стимула на ингибирующий G-белок помимо ослабления сердечных сокращений происходит активация протеинкиназы В (РКВ) и каскада фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). Описанный каскад, в свою очередь, приводит к активации антиапоптотических факторов транскрипции в КМЦ, таких как NF κ B1 и Bcl2, а также к подавлению активности каспаз и активации белков-мишеней рапамицина у млекопитающих (mTOR), что приводит к повышению биосинтеза белков и усиленной регенерации КМЦ (см. рисунок) [32].

В подтверждение роли β -адренергической стимуляции при КМПТ можно привести ретроспективное исследование К. Hertting и соавт. После просмотра 17 000 ангиограмм они показали, что среди всех пациентов с такотсубоподобными нарушениями сократимости миокарда 30% изначально поступали в клинику с признаками дыхательной недостаточности, хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой [14]. Данные пациенты постоянно пользовались β 2-адреномиметиками. Также одна из пациенток с КМПТ, поступившая в нашу клинику, находилась в состоянии астматического



Гиперкатехоламинемия, возникающая после стресса, приводит к различным изменениям, как защитным, так и негативным.

β-AP – β-адренорецептор; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; АТФ – аденозинтрифосфат; PKA – протеинкиназа А; РФК – реактивные формы кислорода; ТРФ-β – трансформирующий фактор роста β; PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа; PKB – протеинкиназа В; mTOR – белки-мишени рапамицина у млекопитающих

статуса при передозировке β-адреномиметиков. Приведенные данные подтверждают теорию об активации β-адренорецепторов при развитии КМПТ.

Одним из наиболее важных этапов в изучении молекулярных механизмов патогенеза КМПТ было создание экспериментальной модели синдрома. Обратимые нарушения сократимости стенок левого желудочка в сочетании с подъемами сегмента *ST* на электрокардиограмме (ЭКГ) были воспроизведены на крысах, подвергнутых стресс-тесту с иммобилизацией. Данные изменения сопровождалась активацией симпатoadреналовой системы, сравнимой с активацией, возникающей у пациентов с КМПТ [47, 49]. Т. Ueyama и соавт. показали, что у крыс после стресс-теста с иммобилизацией возникают такотсубоподобные нарушения сократимости миокарда за счет повышения активности стимуляции β-адренорецепторов. Парал-

ельно происходит увеличение продукции транскрипционных факторов, регулирующих процессы апоптоза, и генов немедленного ответа, которые отражают первичную реакцию на апоптогическое воздействие [47]. При этом было показано, что у пациентов с КМПТ гены раннего ответа также активно экспрессируются во время оксидативного стресса [32]. Данные молекулярные изменения не развивались у крыс после предварительного назначения β-адреноблокаторов, что также подтверждает гипотезу катехоламин-индуцированной кардиомиопатии. При проведении исследований на мышцах с помощью β-адренергической стимуляции изопrenalином вызывали повреждение КМЦ из-за кальциевой перегрузки при гиперфосфорилировании рианодинных рецепторов [23]. Аналогично в исследовании М. Khullar и соавт. КА-индуцированная кардиомиопатия развивалась у макаков, которые получали

норадреналин внутривенно в течение трех дней. При гистологическом исследовании у них в миокарде была обнаружена дегенерация миофиломентов, миоцитолит и инфильтрация нейтрофилами в острой фазе заболевания (в течение 2 ч после прекращения введения КА) [20]. В других исследованиях под действием адреналина у обезьян возникали такотсубоподобные нарушения сократимости миокарда в области верхушки и снижение фракции выброса левого желудочка. После введения метопролола (селективный блокатор β_1 -адренорецепторов) нарушения сократимости уменьшались и возрастала фракция выброса, а также уменьшался кардиомиоцитолит на верхушке сердца, активность которого измеряли гистохимически [18].

Перечисленные исследования отражают влияние β -адреномиметиков и β -адреноблокаторов на развитие КМПТ. Однако в последнем ретроспективном исследовании А. Палла на 64 пациентах показано, что у тех, кто постоянно принимал β -адреноблокаторы, изменения в острой фазе КМПТ не отличались по тяжести от изменений у пациентов, не принимавших β_1 -адреноблокаторы [35]. Так как включенные в исследование пациенты с КМПТ, принимавшие β -адреноблокаторы, были статистически значимо старше, требуется дополнительное изучение влияния β_1 -адреноблокаторов на последующее течение КМПТ.

Описанные выше данные подтверждают то, что основной причиной развития синдрома такотсубо является воздействие надфизиологических концентраций катехоламинов при стрессе, при этом к механизмам повреждения миокарда относятся как прямой токсический эффект КА на миокард, так и рецептор-опосредованное действие КА.

Литература

1. Akashi Y. J., Musha H., Kida K. et al. Reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy // Eur. J. Heart Fail. 2005. Vol. 7. P. 1171–1176.
2. Akashi Y. J., Nakazawa K., Sakakibara M. et al. 123I-MIBG myocardial scintigraphy in patients with «takotsubo» cardiomyopathy // J. Nucl. Med. 2004. Vol. 45. P. 1121–1127.
3. Aronov D. M. Takotsubo cardiomyopathy: origin and variants // Kardiologia. 2008. Vol. 48. P. 51–55.
4. Babu G. J., Bhupathy P., Petrashevskaya N. N. et al. Targeted overexpression of sarcolipin in the mouse heart decreases sarcoplasmic reticulum calcium transport and cardiac contractility // J. Biol. Chem. 2006. Vol. 281. P. 3972–3979.
5. Boluyt M. O., Long X., Eschenhagen T. et al. Isoproterenol infusion induces alterations in expression of hypertrophy-associated genes in rat heart // Am. J. Physiol. 1995. Vol. 269. P. H638–647.
6. Bybee K. A., 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. Vol. 141. P. 858–865.
7. Christiaens L., Duplantier C., Allal J. et al. Normal coronary angiogram and dobutamine-induced left ventricular obstruction during stress echocardiography: a higher hemodynamic responsiveness to dobutamine // Echocardiography. 2001. Vol. 18. P. 285–290.
8. Donohue D., Movahed M. R. Clinical characteristics, demographics and prognosis of transient left ventricular apical ballooning syndrome // Heart Fail. Rev. 2005. Vol. 10. P. 311–316.
9. Dote K., Sato H., Tateishi H. et al. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases // J. Cardiol. 1991. Vol. 21. P. 203–214.
10. El Mahmoud R., Mansencal N., Pilliere R. et al. Prevalence and characteristics of left ventricular outflow tract obstruction in Tako-Tsubo syndrome // Am. Heart J. 2008. Vol. 156. P. 543–548.
11. Facciorusso A., Vigna C., Amico C. et al. Prevalence of Tako-Tsubo syndrome among patients with suspicion of acute coronary syndrome referred to our centre // Int. J. Cardiol. 2009. Vol. 134. P. 255–259.
12. Galiuto L., De Caterina A. R., Porfidia A. et al. Reversible coronary microvascular dysfunction: a common pathogenetic mechanism in Apical Ballooning or Tako-Tsubo syndrome // Eur. Heart J. 2010. Vol. 31. P. 1319–1327.
13. Goldstein D. S., Eisenhofer G., Kopin I. J. Sources and significance of plasma levels of catechols and their metabolites in humans // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003. Vol. 305. P. 800–811.
14. Hertting K., Krause K., Harle T. et al. Transient left ventricular apical ballooning in a community hospital in Germany // Int. J. Cardiol. 2006. Vol. 112. P. 282–288.
15. Heubach J. F., Ravens U., Kaumann A. J. Epinephrine activates both Gs and Gi pathways, but norepinephrine activates only the Gs pathway through human beta2-adrenoceptors overexpressed

- in mouse heart // *Mol. Pharmacol.* 2004. Vol. 65. P. 1313–1322.
16. Hurst R. T., Askew J. W., Reuss C. S. et al. Transient midventricular ballooning syndrome: a new variant // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 48. P. 579–583.
 17. Ibanez B., Navarro F., Farre J. et al. Tako-tsubo syndrome associated with a long course of the left anterior descending coronary artery along the apical diaphragmatic surface of the left ventricle // *Rev. Esp. Cardiol.* 2004. Vol. 57. P. 209–216.
 18. Izumi Y., Okatani H., Shiota M. et al. Effects of metoprolol on epinephrine-induced takotsubo-like left ventricular dysfunction in non-human primates // *Hypertens. Res.* 2009. Vol. 32. P. 339–346.
 19. Kawai S., Kitabatake A., Tomoike H. Guidelines for diagnosis of takotsubo (ampulla) cardiomyopathy // *Circ. J.* 2007. Vol. 71. P. 990–992.
 20. Khullar M., Datta B. N., Wahi P. L. et al. Catecholamine-induced experimental cardiomyopathy – a histopathological, histochemical and ultrastructural study // *Indian Heart J.* 1989. Vol. 41. P. 307–313.
 21. Kim S., Yu A., Filippone L. A. et al. Inverted-Takotsubo pattern cardiomyopathy secondary to pheochromocytoma: a clinical case and literature review // *Clin. Cardiol.* 2010. Vol. 33. P. 200–205.
 22. Kloner R. A., Bolli R., Marban E. et al. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: an NHLBI workshop // *Circulation.* 1998. Vol. 97. P. 1848–1867.
 23. Krishnan U., Zacharzewski A., Schmitt M. Nonapical tako-tsubo cardiomyopathy associated with coronary slow flow: a case report and review of the literature // *Clin. Cardiol.* 2009. Vol. 32. P. E63–66.
 24. Kume T., Kawamoto T., Okura H. et al. Local release of catecholamines from the hearts of patients with tako-tsubo-like left ventricular dysfunction // *Circ. J.* 2008. Vol. 72. P. 106–108.
 25. Kushikata T., Hashimoto H., Hashiba E. et al. Case in which landiolol hydrochloride improved left ventricular outflow tract obstruction with systolic anterior motion of the mitral valve following mitral valve plasty // *Masui.* 2006. Vol. 55. P. 96–99.
 26. Litvinov I. V., Kotowycz M. A., Wassmann S. Iatrogenic epinephrine-induced reverse Takotsubo cardiomyopathy: direct evidence supporting the role of catecholamines in the pathophysiology of the "broken heart syndrome" // *Clin. Res. Cardiol.* 2009. Vol. 98. P. 457–462.
 27. Looi J. L., Gabriel R., Khan A. et al. Left ventricular morphology and response to beta-adrenergic stimulation in apical ballooning syndrome // *Eur. J. Echocardiogr.* 2011.
 28. Lyon A. R., Rees P. S., Prasad S. et al. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy – a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2008. Vol. 5. P. 22–29.
 29. Makaryus A. N., Meraj P., Rosman D. Dynamic left ventricular outflow tract obstruction induced by dobutamine stress echocardiography leading to myocardial ischemia and infarction // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2006. Vol. 22. P. 763–769.
 30. Meimoun P., Malaquin D., Sayah S. et al. The coronary flow reserve is transiently impaired in tako-tsubo cardiomyopathy: a prospective study using serial Doppler transthoracic echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008. Vol. 21. P. 72–77.
 31. Movahed A., Reeves W. C., Mehta P. M. et al. Norepinephrine-induced left ventricular dysfunction in anesthetized and conscious, sedated dogs // *Int. J. Cardiol.* 1994. Vol. 45. P. 23–33.
 32. Nef H. M., Mollmann H., Akashi Y. J. et al. Mechanisms of stress (Takotsubo) cardiomyopathy // *Nat. Rev. Cardiol.* 2010. Vol. 7. P. 187–193.
 33. Neil-Dwyer G., Walter P., Cruickshank J. M. et al. Effect of propranolol and phentolamine on myocardial necrosis after subarachnoid haemorrhage // *Br. Med. J.* 1978. Vol. 2. P. 990–992.
 34. Ohtsuka T., Hamada M., Kodama K. et al. Images in cardiovascular medicine. Neurogenic stunned myocardium // *Circulation.* 2000. Vol. 101. P. 2122–2124.
 35. Palla A. R., Dande A. S., Petrini J. et al. Pretreatment with low-dose beta-adrenergic antagonist therapy does not affect severity of Takotsubo cardiomyopathy // *Clin. Cardiol.* 2012.
 36. Pessoa P. M., Xavier S. S., Lima S. L. et al. Assessment of takotsubo (ampulla) cardiomyopathy using iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy // *Acta Radiol.* 2006. Vol. 47. P. 1029–1035.
 37. Prasad A., Madhavan M., Chareonthaitawee P. Cardiac sympathetic activity in stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy // *Nat. Rev. Cardiol.* 2009. Vol. 6. P. 430–434.
 38. Previtali M., Repetto A., Scuteri L. Dobutamine induced severe midventricular obstruction and mitral regurgitation in left ventricular apical ballooning syndrome // *Heart.* 2005. Vol. 91. P. 353.
 39. Proietti R., Rognoni A., Ardizzone F. et al. Atypical Takotsubo syndrome during anagrelide therapy // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 2009. Vol. 10. P. 546–549.
 40. Sakamoto H., Nishimura H., Imataka K. et al. Abnormal Q wave, ST-segment elevation, T-wave inversion, and widespread focal myocytolysis associated with subarachnoid hemorrhage // *Jpn Circ. J.* 1996. Vol. 60. P. 254–257.
 41. Satoh H., Tateishi H., Uchida T. et al. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm // *Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure (in Japanese).* 1990. Vol. P. 56–64.
 42. Schneider B., Athanasiadis A., Stollberger C. et al. Gender differences in the manifestation of takotsubo cardiomyopathy // *Int. J. Cardiol.* 2011.
 43. Singal P. K., Kapur N., Dhillon K. S. et al. Role of free radicals in catecholamine-induced cardiomyo-

- pathy // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1982. Vol. 60. P. 1390–1397.
44. *To A. C., Kay P., Khan A. A.* et al. Coronary artery anatomy and apical sparing in apical ballooning syndrome: implications for diagnosis and aetiology // *Heart Lung. Circ.* 2010. Vol. 19. P. 219–224.
45. *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. Vol. 38. P. 11–18.
46. *Ueda T., Mizushige K., Yukiiri K.* et al. Hypotension and functional left ventricular obstruction during dobutamine stress echocardiography – two case reports // *Angiology.* 2001. Vol. 52. P. 489–492.
47. *Ueyama T., Kasamatsu K., Hano T.* et al. Emotional stress induces transient left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac adrenoceptors: a possible animal model of 'tako-tsubo' cardiomyopathy // *Circ. J.* 2002. Vol. 66. P. 712–713.
48. *Wilkenfeld C., Cohen M., Lansman S. L.* et al. Heart transplantation for end-stage cardiomyopathy caused by an occult pheochromocytoma // *J. Heart Lung. Transplant.* 1992. Vol. 11. P. 363–366.
49. *Wittstein I. S., Thiemann D. R., Lima J. A.* et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 539–548.
50. *Yang J. H., Park S. W., Cho S. W.* et al. Dynamic left ventricular outflow tract obstruction without basal septal hypertrophy, caused by catecholamine therapy and volume depletion // *Korean J. Intern. Med.* 2008. Vol. 23. P. 106–109.

Поступила 20.06.2012