

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ И КАРДИОХИРУРГИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.127

Эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии у пациентов с кардиомиопатией такотсубо

Е. Ю. Васильева^{1*}, И. И. Воробьева¹, А. И. Калининская¹, А. М. Лебедева¹, Д. В. Скрыпник²,
И. Л. Уразовская², А. В. Шпектор¹

¹Кафедра кардиологии ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета;

²отделение неотложной кардиологии ГКБ № 23 им. «Медсантруд»

Введение. Кардиомиопатия такотсубо (КМПТ) характеризуется появлением обратимого дискинеза верхушки левого желудочка при отсутствии значимых стенозов коронарных артерий при коронарографии. Целью настоящей работы было оценить функциональное состояние эндотелия с помощью теста эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии (тест ЭЗВД) у пациенток с КМПТ.

Материал и методы. Мы сравнили группу пациенток с кардиомиопатией такотсубо (5 женщин) с двумя контрольными группами: группой из 18 женщин с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) и группой здоровых добровольцев из 26 женщин. Тест ЭЗВД проводили всем пациенткам в течение первых 24 ч от поступления (в острой фазе) и через 1–3 нед (в фазу восстановления).

Результаты. Результаты теста ЭЗВД плечевой артерии были достоверно ниже в острой фазе у пациенток с КМПТ по сравнению с пациентами с ОИМпST и здоровыми добровольцами ($p < 0,01$). Через 1–3 нед результаты теста ЭЗВД плечевой артерии у пациенток с КМПТ значительно увеличились и достоверно не отличались от остальных двух групп ($p > 0,05$).

Выводы. У больных КМПТ имеется выраженная дисфункция эндотелия, которая может быть причиной нарушения перфузии миокарда.

Ключевые слова: кардиомиопатия такотсубо, острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, эндотелиальная дисфункция, тест эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии.

Background. Tako-Tsubo cardiomyopathy (TTC) is associated with transient myocardial contractile dysfunction. The purpose of this study was to investigate brachial artery flow-mediated dilation (FMD) in patients with TTC.

Methods. We compared the results of FMD tests of 5 women with TTC with the results of 18 women with ST elevation acute myocardial infarction (STEMI) and of 26 healthy female volunteers. FMD tests in all patients were performed within 24 hours of admission and again at 1–3 weeks as a follow-up.

Results. The FMD levels were lower at the acute phase in patients with TTC than in patients with STEMI and in healthy volunteers ($p < 0.01$). After 1–3 weeks, the FMD test results of patients with TTC had greatly increased, and no significant differences were found between these results and the results from patients with STEMI ($p > 0.05$). There were no significant differences in the FMD test results between the group of patients with TTC and the group of healthy volunteers ($p > 0.05$).

Conclusions. There is a pronounced and reversible endothelial dysfunction in patients with TTC, which can impair myocardial perfusion.

Key words: Tako-Tsubo cardiomyopathy, acute myocardial infarction with ST-elevation, endothelial dysfunction, brachial artery flow-mediated dilation test.

Введение

Кардиомиопатия такотсубо (КМПТ) была описана впервые в Японии в 1991 г. Основным признаком синдрома является

обратимый дискинез верхушки левого желудочка при отсутствии значимых стенозов коронарных артерий при коронарографии [9]. Патогенез КМПТ остается неяс-

* E-mail: vasilievahelena@gmail.com

ным. В связи с тем что КМПТ чаще всего возникает после стресса при повышенном уровне катехоламинов в крови, ее развитие связывают с токсическим воздействием катехоламинов на миокард [2, 7, 11]. В то же время в серии работ было показано, что при развитии КМПТ снижается коронарный резерв [6, 13, 15, 16]. По нашим наблюдениям, состояние эндотелия может играть важную роль в патогенезе КМПТ [20]. В настоящей работе мы оценили функциональное состояние эндотелия с помощью теста эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии (тест ЭЗВД) у 5 пациенток с КМПТ.

Материал и методы

В настоящей работе мы сравнили группу пациенток с кардиомиопатией такотсубо (5 женщин, средний возраст $62,4 \pm 13,69$ года) с двумя контрольными группами: группой из 18 женщин с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* (ОИМп*ST*) (средний возраст $66,39 \pm 7,61$ года) и группой здоровых добровольцев из 26 женщин (средний возраст $54,42 \pm 12,81$ года). Пациентки поступили в отделение неотложной кардиологии городской клинической больницы № 23 им. «Медсантруд» в период с января 2007 г. по апрель 2010 г. Все три группы статистически значимо не различались по основным параметрам: пол, возраст, курение, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, дислипидемии.

Развитие КМПТ определяли по следующим критериям:

1. Приступ болей в грудной клетке.
2. Предшествующий эмоциональный стресс.
3. Обратимый дискинез апикальных сегментов левого желудочка по данным эхокардиографии.
4. Отсутствие значимых сужений в коронарных артериях при коронарографии.

Развитие ОИМп*ST* определяли согласно стандартным критериям [18].

Тест ЭЗВД проводили всем пациенткам в течение первых 24 ч с момента по-

ступления (в острой фазе) и через 1–3 нед (в фазу восстановления) с помощью УЗ-датчика с высоким разрешением по методике D. S. Celermajer [3].

Коронарография выполнялась в течение первых 24 ч с момента поступления пациентов по стандартной технологии с использованием феморального доступа.

Все пациентки с ОИМп*ST* при отсутствии противопоказаний получали стандартную терапию, которая включала в себя аспирин, клопидогрел, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины. После поступления в стационар пациенткам с ОИМп*ST* проводили чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Все пациентки с кардиомиопатией такотсубо получали терапию ингибиторами АПФ, двое — β -блокаторами (у остальных трех пациенток имелись противопоказания к применению β -блокаторов — низкая частота сердечных сокращений и бронхиальная астма).

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 6.0. Данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение. Использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Статистические различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты теста ЭЗВД в острой фазе у 5 пациенток с КМПТ были равны соответственно 0, 0, -1, -4,9 и 3,3%, что в среднем составило $-0,52 \pm 2,94\%$. При этом результат теста ЭЗВД был больше 0% только у пациентки, поступившей на 2-е сутки после развития КМПТ. Этот результат соответствовал меньшему нарушению сократимости миокарда по данным ЭхоКГ. Более того, у двух пациенток с КМПТ во время проведения теста произошла вазоконстрикция плечевой артерии, и результаты теста ЭЗВД были отрицательными. Такой результат не встречался ни у одной пациентки из группы ОИМп*ST* или группы здоровых добровольцев. При этом пациентка с тестом ЭЗВД, равным -4,9%,

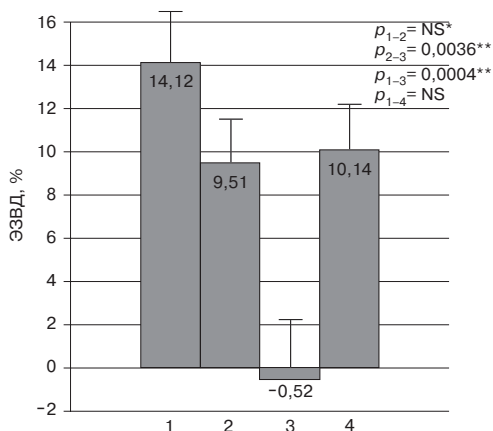


Рис. 1. Результаты теста ЭЗВД в течение 24 ч от поступления (в острой фазе) в группе пациентов с КМПТ (3), в группе пациентов с ОИМпСТ (2) и в группе здоровых добровольцев (1), а также результаты теста ЭЗВД через 1–3 нед (в фазе восстановления) в группе пациентов с КМПТ (4).

*NS – недостоверные значения.

**Значения p приведены согласно тесту Ньюмана–Кеулса.

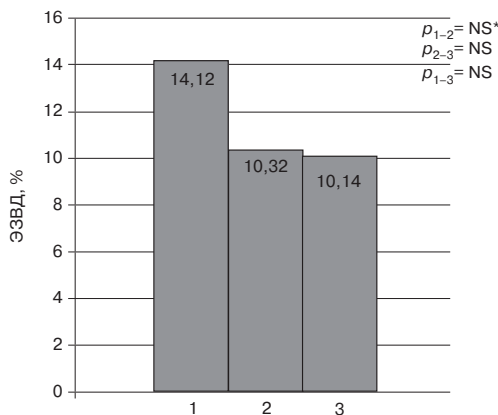


Рис. 2. Результаты теста ЭЗВД в течение 1–3 нед от поступления (в фазе восстановления) в группе пациентов с КМПТ (3), в группе пациентов с ОИМпСТ (2) и в группе здоровых добровольцев (1).

*NS – недостоверные значения.

поступила на фоне передозировки агонистов β_2 -адренорецепторов в состоянии астматического статуса.

Результаты теста ЭЗВД в острой фазе у пациенток в группе ОИМпСТ составили $9,51 \pm 5,54\%$, в группе здоровых добровольцев $14,01 \pm 6,56\%$. Результаты теста ЭЗВД у

пациентов с КМПТ были достоверно ниже, чем у пациентов с ОИМпСТ ($p < 0,01$) и у здоровых добровольцев ($p < 0,001$) (рис. 1).

Через 1–3 недели (в фазе восстановления) только у одной пациентки из группы КМПТ тест ЭЗВД не изменился и был равен 0%. Данный результат соответствовал сохранению зон гипокинеза в верхушечных сегментах левого желудочка на ЭхоКГ, которые исчезли еще через 2 дня. Также интересно отметить, что данная пациентка с КМПТ через 6 мес была повторно госпитализирована по поводу стрессиндуцированных язв желудка.

У остальных 4 пациенток результаты теста составили соответственно 4,5, 12,1, 11,1 и 23%. У пациентки с результатом теста 4,5% сохранившийся гипокинез нижней трети переднеперегородочной стенки левого желудочка исчез еще через неделю после проведения теста. У трех других пациенток после второго проведения теста ЭЗВД на ЭхоКГ изменения сократимости выявлены не были. В среднем результаты теста ЭЗВД в группе КМПТ были равны $10,14 \pm 8,73\%$.

В фазе восстановления результаты теста эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у пациентов с ОИМпСТ изменились незначительно ($10,32 \pm 3,34\%$). При этом результаты теста ЭЗВД в группе КМПТ, группе здоровых добровольцев и группе больных с ОИМпСТ статистически значимо не различались ($p > 0,05$) (рис. 2).

Результаты и обсуждение

В нашем исследовании полученные результаты теста ЭЗВД у пациенток с КМПТ были значительно снижены в первые 24 ч от момента поступления и достоверно отличались от результатов пациенток с ОИМ с подъемом сегмента ST и здоровых добровольцев. Интересно отметить, что результат теста ЭЗВД был больше 0 только у пациентки, поступившей на 2-е сутки от развития КМПТ. Более того, у одной из пациенток с КМПТ результат теста ЭЗВД был отрицательным, то есть произошел

спазм плечевой артерии. Такой результат не встречался ни у одной пациентки из группы ОИМ или группы здоровых добровольцев.

Как было показано в нашем предыдущем исследовании, результаты теста ЭЗВД значительно снижены в 1-е сутки с момента развития ОИМпСТ, но значительно улучшаются через 1–2 нед [21]. Кроме того, результаты теста ЭЗВД достоверно ниже у пациентов с окклюзией инфарктсвязанной артерии по сравнению с пациентами со спонтанным тромболизисом. Полученные данные показывают, что спонтанный тромболизис у пациентов с ОИМпСТ взаимосвязан с функциональным состоянием эндотелия. В настоящем исследовании результаты теста ЭЗВД у пациентов с ОИМпСТ также были снижены по сравнению с результатами здоровых добровольцев. Однако в сравнении с группой пациенток с КМПТ они оказались достоверно выше, что отражает более тяжелую эндотелиальную дисфункцию у пациентов с КМПТ по сравнению с пациентами с ОИМпСТ.

При этом через 1–3 нед значения теста ЭЗВД увеличились, как в группе КМПТ, так и в группе ОИМ, и между собой значительно не различались. Результаты теста в этих двух группах также не отличались от группы контроля. Насколько нам известно, такие данные получены в литературе впервые.

Патогенез кардиомиопатии такотсубо полностью не известен. В серии работ у пациентов с КМПТ при отсутствии значимых атеросклеротических стенозов коронарных артерий показано снижение перфузии миокарда [1, 4] и нарушение резерва коронарного кровотока (РКК), которые определяли по реакции на внутривенное введение аденозина [5, 10]. Основываясь на этих данных, мы предположили возможное возникновение эндотелиальной дисфункции при развитии КМПТ.

Мы исследовали функцию эндотелия с помощью ЭЗВД и показали, что в острой

фазе КМПТ возникает дисфункция эндотелия (резкое снижение результатов теста ЭЗВД). При этом значения ЭЗВД значительно отличаются не только от значений группы здоровых добровольцев, но и от значений группы пациенток с ОИМ. Дисфункция эндотелия исчезает параллельно с восстановлением сократимости миокарда.

Полученные результаты коррелируют с результатами исследований, в которых проводили измерение резерва коронарного кровотока (отношения скорости коронарного кровотока после введения аденозина к начальной скорости кровотока) и скорости коронарного кровотока у пациентов с КМПТ. РКК измеряли с помощью неинвазивной доплеровской эхокардиографии и инвазивно — с помощью доплеровского катетера. В этих работах обнаружили снижение РКК в 1-е сутки КМПТ с последующим возрастанием в фазу восстановления [14].

Наши данные позволяют предположить, что снижение кровотока при КМПТ может быть связано с эндотелиальной дисфункцией.

Учитывая то, что КМПТ возникает в основном под воздействием стресса, при котором доказано резкое повышение уровня катехоламинов в крови, чаще всего его развитие связывают с влиянием катехоламинов на миокард. Исходя из этого, мы предположили, что токсическое действие катехоламинов на сам эндотелий является возможным механизмом эндотелиальной дисфункции.

Токсическое действие катехоламинов на эндотелиальные клетки было подтверждено в серии работ при создании экспериментальной модели КМПТ. В них было показано, что катехоламины, вырабатываемые у животных во время стресс-тестов, повреждают эндотелиальные клетки приматов и мышей, действуя через β_1 -адренорецепторы. При введении α - или β -адреноблокаторов повреждающее действие катехоламинов подавлялось [8, 17].

Возможность повреждающего действия катехоламинов на эндотелий была подтверждена и у больных с КМПТ. В исследовании Y. Uchida и соавт., при проведении повторных биопсий у пациентов с КМПТ обнаружили связь между уровнем катехоламинов в крови и количеством апоптотических эндотелиальных клеток в биоптате миокарда больных с КМПТ [19]. Эти данные могут объяснять взаимосвязь между высоким уровнем катехоламинов в крови и выявленной в нашей работе дисфункцией эндотелия у пациентов с КМПТ.

В отличие от недавно опубликованного исследования E. A. Martin и соавт., в котором было показано, что у пациентов с перенесенной КМПТ нормальное функционирование эндотелия нарушается под воздействием искусственно вызванного психологического стресса [12], пациентки в нашем исследовании были подвержены естественному повседневному стрессу. Наши результаты показывают, что у пациентов с КМПТ в повседневных стрессовых ситуациях может развиваться эндотелиальная дисфункция. Эта дисфункция может быть одним из наиболее важных механизмов развития КМПТ.

Важно отметить, что одна из пациенток с КМПТ была позднее госпитализирована со стресс-индуцированными язвами желудка, а еще одна пациентка поступила на фоне передозировки β_2 -адреномиметиков в состоянии астматического статуса. Эти данные подтверждают взаимосвязь между высоким уровнем катехоламинов в крови и определенной в нашем исследовании эндотелиальной дисфункцией у пациентов с КМПТ.

Выводы

У больных КМПТ имеется выраженная дисфункция эндотелия, которая может быть причиной нарушения перфузии миокарда.

Литература

1. Abdelmoneim S. S., Mankad S. V., Bernier M. et al. Microvascular function in Takotsubo cardiomyopathy with contrast echocardiography: prospective

- evaluation and review of literature // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2009. Vol. 22. P. 1249–1255.
2. Akashi Y. J., Musha H., Kida K. et al. Reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy // Eur. J. Heart Fail. 2005. Vol. 7. P. 1171–1176.
3. Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. 1992. Vol. 340. P. 1111–1115.
4. Elesber A., Lerman A., Bybee K. A. et al. Myocardial perfusion in apical ballooning syndrome correlate of myocardial injury // Am. Heart J. 2006. Vol. 152, № 3. P. 469–413.
5. Fazjo G., Sarullo F. M., Novo G. et al. Tako-tsubo cardiomyopathy and microcirculation // J. Clin. Monit. Comput. 2010. Vol. 24, № 2. P. 101–105.
6. Feola M., Chauvie S., Rosso G. L. et al. Reversible impairment of coronary flow reserve in takotsubo cardiomyopathy: a myocardial PET study // J. Nucl. Cardiol. 2008. Vol. 15. P. 811–817.
7. Gianni M., Dentali F., Grandi A. M. et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review // Eur. Heart J. 2006. Vol. 27. P. 1523–1529.
8. 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.
9. Kawai S., Kitabatake A., Tomoike H. Guidelines for diagnosis of takotsubo (ampulla) cardiomyopathy // Circ. J. 2007. Vol. 71. P. 990–992.
10. Kume T., Akasaka T., Kawamoto T. et al. Assessment of coronary microcirculation in patients with takotsubo-like left ventricular dysfunction // Circ. J. 2005. Vol. 69, № 8. P. 934–939.
11. 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.
12. Martin E. A., Prasad A., Rihal C. S. et al. Endothelial function and vascular response to mental stress are impaired in patients with apical ballooning syndrome // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 56, № 22. P. 1840–1846.
13. Meimoun P., Malaquin D., Benali T. et al. Assessment of coronary flow reserve by transthoracic Doppler echocardiography in left apical ballooning syndrome // Eur. J. Echocardiogr. 2008. Vol. 9. P. 78–79.
14. 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, № 1. P. 72–77.
15. Nishikawa S., Ito K., Adachi Y. et al. Ampulla ('takotsubo') cardiomyopathy of both ventricles: evaluation of microcirculation disturbance using ^{99m}Tc -tetrofosmin myocardial single photon emission computed tomography and doppler guide wire // Circ. J. 2004. Vol. 68. P. 1076–1080.
16. Sganzerla P., Alioto G., Funaro A. et al. Transthoracic Doppler ultrasound coronary flow reserve

- evaluation: preliminary insights into pathophysiology of Takotsubo cardiomyopathy // *J. Cardiovasc. Med.* 2008. Vol. 9. P. 1229–1234.
17. Skantze H. B., Kaplan J., Pettersson K. et al. Psychosocial stress causes endothelial injury in cynomolgus monkeys via beta1-adrenoceptor activation // *Atherosclerosis*. 1998. Vol. 136. P. 153–161.
 18. Thygesen K., Alpert J. S., White H. D. et al. Universal definition of myocardial infarction // *Circulation*. 2007. Vol. 116. P. 2634–2653.
 19. Uchida Y., Egami H., Sakurai T. et al. Possible participation of endothelial cell apoptosis of coronary microvessels in the genesis of Takotsubo cardiomyopathy // *Clin. Cardiol.* 2010. Vol. 33, № 6. P. 371–377.
 20. Vasilieva E., Vorobyeva I., Lebedeva A. et al. Brachial artery flow-mediated dilation in patients with Tako-tsubo cardiomyopathy // *Am. J. Med.* 2011. Vol. 124. P. 1176–1179.
 21. Vasilieva E., Urazovskaya I., Skrypnik D., Shpektor A. Total occlusion of the infarct-related coronary artery correlates with brachial artery flow-mediated dilation in patients with ST-elevation myocardial infarction // *Acute Card. Care*. 2009. Vol. 11, № 3. P. 155–159.

Поступила 20.06.2012

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.136+616.61

Тактика лечения пациентов с аневризмой брюшной аорты и сочетанным поражением почек

В. С. Аракелян^{1}, А. К. Жане², Н. Р. Гамзаев¹, Е. А. Полякова¹*

¹ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва; ²Современный медицинский центр им. Х. М. Совмена – Клиника XXI века (директор А. К. Жане), Адыгея

Разработка тактики лечения пациентов с аневризмой брюшной аорты (АБА) и нарушениями функции почек остается сложной задачей. Как открытые хирургические, так и эндоваскулярные методы лечения АБА имеют значимые риски операционных осложнений и летальности. При наличии дополнительных сопутствующих заболеваний эти риски возрастают. Почечная недостаточность является частым следствием вмешательств по поводу АБА и ассоциирована с высокой летальностью, однако в некоторых случаях аневризма сопровождается сочетанными почечными поражениями, что ведет к увеличению рисков послеоперационной острой почечной недостаточности (ОПН). ОПН любой этиологии в послеоперационном периоде имеет высокую частоту летальности, варьирующую от 50 до 80%. После операций по поводу АБА летальность от ОПН такая же высокая и варьирует от 60 до 90%. У пациентов, выживших после операции по поводу АБА, осложнившейся ОПН, имеется низкая вероятность стать диализ-зависимыми (17–23%), которая в свою очередь имеет неблагоприятный отдаленный прогноз. На принятие решения об оперативном лечении влияет возросший риск операционных осложнений и летальности. Наличие исходной почечной патологии значительно влияет на выбор метода (открытого хирургического или эндоваскулярного) лечения. Должны быть предусмотрены стратегические мероприятия по минимизации хирургических рисков путем оптимизации функции почек во время и после операции. Хирургия АБА также усложняется увеличившейся частотой сопутствующих патологий (ИБС, кальциноз аорты и коагулопатий, возникающих из-за обусловленной уремии дисфункции тромбоцитов).

В данной статье резюмированы данные литературы по проблеме сочетанного поражения почек и АБА в мире: частота встречаемости, факторы риска возникновения и прогрессирования, тактики периоперационного ведения пациентов, основные осложнения, частота летальности у разных категорий пациентов и связь уровня креатинина с развитием почечной недостаточности. Аргументирована актуальность проведения исследований, посвященных взаимосвязи отдаленных результатов лечения больных с ОПН, разработан алгоритм ведения данной категории пациентов.

Ключевые слова: аневризма брюшной аорты, острая почечная недостаточность.

* E-mail: valeryarakelyan@hotmail.com