

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.127

Кардиомиопатия такотсубо. Часть 2

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

Кафедра кардиологии ФПДО ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ

Кардиомиопатия такотсубо (КМПТ) – редкий вид кардиомиопатии, при котором возникают обратимые нарушения сократимости миокарда. В первой лекции нами была рассмотрена эпидемиология и ранние гипотезы возникновения синдрома. В данной лекции описаны наиболее распространенные теории патогенеза кардиомиопатии такотсубо. Среди них теория о нарушении резерва коронарного кровотока в острой фазе КМПТ. Интересна также роль эндотелиальной дисфункции (имевшей место в нашем исследовании) в патогенезе КМПТ. Подробно рассмотрены возможные причины, по которым кардиомиопатия такотсубо возникает преимущественно у женщин.

Ключевые слова: кардиомиопатия такотсубо, острый инфаркт миокарда с подъемом *ST*, резерв коронарного кровотока, кортикотропин-рилизинг-гормон, дисфункция эндотелия, эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии.

Takotsubo cardiomyopathy (TTC) is a rare heart syndrome associated with transient myocardial contractile dysfunction. In the first lecture we described the epidemiology and initial hypotheses of the syndrome pathogenesis. This lecture is devoted to the most common theories of Takotsubo cardiomyopathy pathogenesis. Among them, the theory of impaired coronary flow reserve in the acute phase of TTC. The role of endothelial dysfunction, observed in our study, in the pathogenesis of TTC is also very interesting. Furthermore we discuss in details possible causes of Takotsubo cardiomyopathy prevalence in women.

Key words: Takotsubo cardiomyopathy, acute myocardial infarction with ST elevation, coronary flow reserve, corticotropin-releasing-hormone, endothelial dysfunction, flow-mediated dilation of the brachial artery.

Патогенез кардиомиопатии такотсубо

Снижение резерва коронарного кровотока

При изучении патогенеза кардиомиопатии такотсубо (КМПТ) многими исследователями было доказано прямое токсическое действие катехоламинов (КА) на миокард в острой фазе синдрома. В то же время в серии работ у пациентов с КМПТ при отсутствии значимых атеросклеротических стенозов коронарных артерий было показано снижение перфузии миокарда [2, 15], нарушение резерва коронарного кровотока (РКК) и скорости коронарного кровотока по сравнению со здоровыми

добровольцами [16, 31]. В связи с полученными результатами в качестве механизма, лежащего в основе КМПТ, было предложено нарушение коронарной микроциркуляции. Микрососудистую дисфункцию определяли с помощью различных методик, таких как оценка коронарного кровотока и уровня перфузии при коронарографии по шкале ТИМІ (сокращенное название клинического испытания Thrombolysis In Myocardial Infarction – Тромболитики при инфаркте миокарда) [10, 15], оценка резерва коронарного кровотока с помощью радионуклидной визуализации [28], трансторакальная [34] и вну-

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

трикоронарная ультразвуковая диагностика с доплером [31].

Нарушение перфузии миокарда также определяли с помощью контрастной ЭхоКГ миокарда (КЭМ) [4, 5, 50]. Эхокардиография миокарда с контрастированием проводится с использованием пузырьков газа, которые благодаря своему малому радиусу (менее 5 мкм) хорошо визуализируются с помощью ультразвукового прибора, что позволяет оценить реологию крови в капиллярах. S. P. Upadya и соавт. первыми продемонстрировали снижение перфузии миокарда у пожилых женщин с КМПТ с помощью КЭМ, при этом перфузия восстанавливалась в течение 72 ч [50]. Позднее в исследовании S. Azzarelli и соавт. у пациентов с КМПТ было более детально описано восстановление перфузии с течением времени, нарушения которой определялись также с помощью КЭМ [5]. S. S. Abdelmonem и соавт. использовали контрастную ЭхоКГ в режиме реального времени в течение суток от постановки диагноза КМПТ (по ангиографическим данным). Посредством качественного и количественного анализа они оценивали перфузию миокарда, сравнивая нормальные сегменты миокарда и гипо-, акинетичные. Исследователи наблюдали корреляцию перфузии по результатам качественного анализа с нормальным либо гипо-, акинетичным движением стенок миокарда левого желудочка. В сегментах с нарушением движения стенок по сравнению с нормальными сегментами отмечалось значительное снижение скорости потока крови. Все нарушения сократимости стенок миокарда восстанавливались через 1–2 нед [2].

G. Fazio и соавт. исследовали дисфункцию микрососудистого русла с помощью измерения индекса кровотока по шкале TIMI у пациентов с КМПТ. У 23 пациентов из 24 авторы отметили повышение TIMI и патологическое замедление коронарного кровотока в передней нисходя-

щей артерии, правой коронарной и левой огибающей артериях. Обнаружили замедление кровотока во всех трех артериях у 9 пациентов, в двух артериях — у 6 пациентов и только в одной артерии — у 9 пациентов [16]. Полученные результаты были подтверждены в исследовании K. A. Vybey и соавт., в котором проводилось измерение кровотока с помощью шкалы TIMI у 16 пациенток с КМПТ. При этом результаты по шкале TIMI были значительно повышены у всех пациенток и у большинства встречались нарушения кровотока во всех трех крупных артериях сердца. Более того, сниженная перфузия миокарда коррелировала со степенью нарушения его сократимости [10]. U. Krishnan и соавт. описали у пациентов с острой фазой КМПТ неапикальной формы увеличение индекса кровотока по шкале TIMI с феноменом «замедленного кровотока» в системе левой коронарной артерии параллельно со снижением РКК по данным внутрикоронарного доплера [30]. A. A. Elesber и соавт. показали, что индекс кровотока по шкале TIMI коррелировал с более высоким уровнем тропонина и более выраженными изменениями на ЭКГ у пациентов с КМПТ [15].

В нескольких работах проведено измерение резерва коронарного кровотока (отношения скорости коронарного кровотока после введения аденозина к начальной скорости кровотока) и скорости коронарного кровотока у пациентов с КМПТ с помощью неинвазивной доплеровской эхокардиографии и инвазивно — с помощью доплеровского катетера. Эхокардиографические данные показали, что параллельно со снижением сократимости миокарда в острую фазу КМПТ значительно снижается РКК. Резерв коронарного кровотока также снижался при проведении стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом у пациентов с КМПТ, но восстанавливался в подострой фазе (в течение 7 дней с момента развития кардиомиопатии) [38]. В исследовании P. Meimoun и соавт. показано, что

у пациентов с КМПТ сниженный в острой фазе РКК, измеренный с помощью трансторакальной ЭхоКГ с доплером (доплер-ЭхоКГ), статистически значимо возрастает в течение фазы восстановления (от 2,2 до 2,9, $p < 0,01$) [34]. Область дистальной части ПМЖВ визуализировали с помощью высокочастотного датчика ЭхоКГ во время внутривенного введения аденозина. Пациентам также проводили повторные ЭхоКГ и измеряли индекс сократимости миокарда (WMSI — wall motion score index), суммируя условные значения сократимости каждого сегмента миокарда левого желудочка. Было обнаружено, что РКК коррелирует с WMSI.

T. Kume и соавт. использовали трансторакальную доплер-ЭхоКГ и внутрикоронарное введение ультразвукового датчика в ПМЖВ для оценки кровотока. Они показали, что у пациентов с синдромом такотсубо в острой фазе возникает снижение РКК и скорости коронарного кровотока, а также сокращение времени замедления диастолической скорости кровотока. При этом восстановление резерва коронарного кровотока коррелирует с восстановлением сократимости миокарда левого желудочка, оцененной с помощью WMSI ($r=0,71$, $p=0,02$) [31].

R. Citro и соавт. приводят клиническое описание пациентки 70 лет, у которой по данным доплер-ЭхоКГ в острой фазе КМПТ в средней и дистальной части ПМЖВ в результате снижения скорости кровотока при гиперемии РКК был равен 1,54. Через месяц при повторном измерении обнаружено увеличение РКК до 2,68 с улучшением скорости кровотока при гиперемии [11]. В исследовании K. Sadamatsu и соавт. было показано, что у пациентов с синдромом такотсубо в острой фазе в миокарде нарушен захват ^{123}I — метаиодбензилгуанидина и снижен резерв коронарного кровотока, что отражает дисфункцию микроциркуляторного русла, вызванную гиперактивацией симпатической нервной системы [40]. В последних

исследованиях показано, что сочетание сниженного регионарного резерва кровотока и увеличенного индекса сопротивления микроциркуляторного русла в полной мере отражают нарушения кровотока в эпикардиальных сосудах и в микроциркуляторном коронарном русле у пациентов с КМПТ [12].

Несмотря на убедительность полученных в приведенных исследованиях данных, необходимо упомянуть исследование P. Sganzerla и соавт., в котором у пяти пациентов с КМПТ также измеряли коронарный поток с помощью трансторакальной доплер-ЭхоКГ в передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии в острой фазе и в фазе восстановления при исключении каких-либо факторов риска или заболеваний. Резервная скорость коронарного кровотока была более 2,0 в острой фазе и не изменялась с течением времени у всех пациентов. В связи с этим исследователи предположили, что зависимость между микрососудистой дисфункцией и развитием КМПТ отсутствует, но может определяться у пациентов с сопутствующей патологией, влияющей на РКК [43]. Однако выборка пациентов в приведенном исследовании была очень маленькой, поэтому результаты могут быть недостоверными. Аналогично, в исследовании Y. Abe и соавт. применялся внутрисосудистый доплер-катетер у пациентов с КМПТ и по результатам РКК не было найдено значимых нарушений микроциркуляции. Однако такие результаты могут быть связаны с тем, что данное исследование проводили только в фазе восстановления КМПТ. Как показали другие исследователи, в этой фазе РКК улучшается [3].

Перфузию миокарда у пациентов с КМПТ также оценивали с помощью радионуклидной визуализации, а именно с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). S. Nishikawa

и соавт. использовали ОФЭКТ с ^{99}Tc -тетрофосмином у пациентки 84 лет с КМПТ и показали, что накопление тетрофосмина снижено на верхушке левого желудочка, что соответствовало ее акинезии по данным ЭхоКГ [36]. Резервная скорость коронарного кровотока, измеренная с помощью внутривенного датчика с доплером, у данной пациентки была снижена. Через 2 нед ОФЭКТ показала значительное улучшение перфузии, а резервная скорость коронарного кровотока увеличилась от 1,0 до 1,5 параллельно с улучшением сократимости миокарда (по данным ЭхоКГ фракция выброса левого желудочка увеличилась с 33 до 48%). Т. Yoshida и соавт., используя ОФЭКТ с ^{201}Tl таллием, также показали нарушение перфузии миокарда в острой фазе КМПТ [54].

К. Tsuchihashi и соавт. отметили снижение резервной скорости коронарного кровотока, измеренной с помощью ПЭТ, в острой фазе КМПТ и ее увеличение в фазе восстановления [47]. М. Feola и соавт. исследовали резерв коронарного кровотока и перфузию миокарда с помощью ПЭТ с ^{13}N -аммиаком до и после введения аденозина. Также они проводили коронарографию и ЭхоКГ в острой фазе КМПТ и через 3 мес, после нормализации функций левого желудочка. При этом авторы отметили, что снижение перфузии миокарда, коронарного кровотока и РКК в острой фазе КМПТ преобладает в апикальных сегментах левого желудочка. Через 3 мес перфузия миокарда и коронарный кровоток полностью восстанавливались [17]. Спазм на введение аденозина, который наблюдали у пациентов с КМПТ в исследовании L. Galiuto и соавт. (см. Часть 1), в данном исследовании не происходил, что также свидетельствует о незначительной роли мультисосудистого спазма в развитии КМПТ.

Полученные данные показывают, что в острой фазе КМПТ под действием КА возникает микрососудистая дисфункция, которая разрешается в фазе восстановления.

Исходя из этих данных, мы предположили, что нарушения в микроциркуляторном коронарном русле, определяемые в острой фазе КМПТ, могут быть связаны с дисфункцией эндотелия сосудов, возникающей под действием избыточного уровня катехоламинов. Для подтверждения нашей гипотезы мы провели измерение эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у пациентов с КМПТ в острой фазе и в фазе восстановления. В результате исследования было установлено возникновение тяжелой эндотелиальной дисфункции в острой фазе КМПТ [52].

Эндотелиальная дисфункция

Эндотелий — это однослойный пласт клеток мезенхимального происхождения, выстилающих внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, полостей сердца [1]. В норме эндотелий формирует активный барьер между кровью и подлежащими тканями. Однако эндотелий является не просто слоем клеток, обеспечивающих барьерную функцию, — это основной регулятор сосудистого гомеостаза [32]. Он обладает способностью продуцировать широкий спектр факторов и участвовать в регуляции гемостаза, оказывая влияние на тромбоциты, свертывающую систему и фибринолиз. Эндотелий участвует в регулировании сосудистого тонуса, воспалительных реакциях и, таким образом, обладает вазодилатирующими, противовоспалительными, антитромботическими и профибринолитическими свойствами [6].

В последнее время появилось множество работ, посвященных влиянию стресса на функции эндотелия. В исследовании U. Wilbert-Lampen было показано, что вырабатываемый под влиянием стресса кортикотропин-рилизинг-гормон (К-РГ) вызывает повышение продукции эндотелина-1 и снижение продукции оксида азота в эндотелии. Полученный эффект нивелировался введением антагониста рецепторов к К-РГ, астрессина [53]. Позднее

в исследовании той же рабочей группы было показано, что увеличение продукции эндотелина-1 происходит как под действием гормонов хронического стресса (дексаметазон К-РГ, β -эндорфин), так и гормонов, выделяющихся в острой фазе стрессорного воздействия (адреналин и норадреналин). При этом снижение продукции эндотелием NO возникает только в острой фазе под действием норадреналина [35]. L. E. Spieker и соавт. показали, что под воздействием психологического стресса снижается эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии (ЭЗВД ПА), отражающая функционирование эндотелия. Однако ухудшение ЭЗВД предотвращалось введением блокатора рецепторов к эндотелину [45]. Показано, что у женщин в постменопаузальном периоде без значимых стенозов коронарных артерий под действием стресса возникает эндотелиальная дисфункция, которая определялась с помощью теста ЭЗВД [37]. Эндотелиальная дисфункция развивается параллельно с нарушением перфузии миокарда (по данным сцинтиграфии) и со снижением фракции выброса левого желудочка. Описывается положительное влияние метирапона (блокатора продукции кортизола) на вызванное стрессом снижение ЭЗВД [7]. Результаты исследования L. Ghiadoni и соавт. показали снижение ЭЗВД также у здоровых добровольцев под действием психологического стресса. При этом реакция артерий на введение нитроглицерина не изменялась, что доказывает влияние стресса избирательно на функции эндотелия [19]. Полученные данные подтверждают возможность возникновения эндотелиальной дисфункции под действием стресса, однако неясным остается конкретный механизм влияния гормонов стресса на функции эндотелия.

В нескольких исследованиях показано, что вызванное стрессом повышение уровня катехоламинов может привести к дисфункции эндотелия. M. L. Hijmering и соавт. определили, что под действием КА

возникало снижение ЭЗВД по данным фотоплетизмографии. Однако после блокирования β -адренорецепторов с помощью фентоламина при введении КА результаты теста ЭЗВД не снижались по сравнению с исходными [25]. На клеточных культурах показано, что адреналин и норадреналин вызывают увеличение продукции эндотелием воспалительного цитокина, интерлейкина-6 [21]. Адреналин при этом также вызывает активацию каспазы 3 (внутриклеточный фермент, участвующий в процессе апоптоза) и приводит к апоптозу эндотелиальных клеток. Гибель эндотелиальных клеток предотвращается введением карведилола (α -, β -адреноблокатора) [39]. Y. Higashi и соавт. показали, что у пациентов с феохромоцитомой незначительно снижается эндотелийнезависимая дилатация плечевой артерии (в ответ на введение ацетилхолина) и значительно — эндотелийзависимая дилатация (в ответ на введение изосорбид динитрата), измеренные с помощью фотоплетизмографии. У здоровых добровольцев данные изменения, по результатам фотоплетизмографии, не происходят. При этом после удаления надпочечников у пациентов снижался уровень КА в крови, что коррелировало с увеличением зависимой и не зависимой от эндотелия вазодилатации ($r = -0,62$) [24].

В нашем исследовании мы сравнили результаты теста ЭЗВД у 4 женщин с КМПТ с результатами у 18 женщин с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* (ОИМп*ST*) и результатами в группе здоровых добровольцев из 26 женщин. Результаты теста ЭЗВД в острой фазе КМПТ в среднем составили $0,58 \pm 1,88\%$, при этом значение теста ЭЗВД было больше 0% только у одной пациентки, поступившей через 48 ч после развития КМПТ, а у одной пациентки с КМПТ результат теста ЭЗВД был отрицательным, — произошла вазоконстрикция плечевой артерии. Подобный результат не встречался ни у одной пациентки из двух других групп. Результаты теста ЭЗВД у пациенток с КМПТ были

статистически значимо ниже, чем результаты теста у здоровых добровольцев ($p < 0,001$). Они также были значимо ниже таковых у пациенток с ОИМпST ($p < 0,01$). Через 1–3 нед результат теста ЭЗВД не изменился и был равен 0% только у одной пациентки из группы КМПТ, которая, более того, была госпитализирована повторно через 6 мес по поводу стресс-индуцированных язв желудка. При этом статистически значимых различий между результатами теста у пациенток с КМПТ, у пациенток с ОИМпST и у здоровых добровольцев найдено не было ($p > 0,05$). Насколько нам известно, такие данные были получены впервые [52].

Ранее мы показали, что результаты теста ЭЗВД существенно снижены в первые 24 ч от развития ОИМпST, но значимо улучшаются через 1–2 нед [51]. При этом у пациентов со спонтанным тромбозом результаты теста ЭЗВД статистически значимо выше по сравнению с пациентами с окклюзией инфарктсвязанной артерии. Эти данные отражают связь спонтанного тромбоза у пациентов с ОИМпST с сохраненным функционированием эндотелия. Результаты теста ЭЗВД у пациентов с ОИМпST в нашем исследовании, посвященном КМПТ, были снижены, но, тем не менее, они были значимо выше, чем у пациентов с КМПТ. Эти данные показывают, что эндотелиальная дисфункция у пациентов с КМПТ более выраженная, чем при ОИМпST.

Данные об эндотелиальной дисфункции при КМПТ, полученные в нашем исследовании, коррелировали с результатами исследований, в которых было обнаружено снижение РКК в первые сутки КМПТ, с последующим возрастанием в фазе восстановления [34]. Исходя из наших данных, мы предположили, что снижение кровотока при КМПТ, вероятно, связано с эндотелиальной дисфункцией. Учитывая повышение концентрации катехоламинов в плазме при КМПТ, мы также предположили, что основной причиной

эндотелиальной дисфункции может быть токсическое действие катехоламинов на сам эндотелий.

Воздействие повышенного уровня катехоламинов на клетки эндотелия изучалось в нескольких работах, в которых использовалась экспериментальная модель КМПТ у животных. В этих исследованиях было показано повреждающее действие катехоламинов на эндотелиальные клетки приматов и мышей через β_1 -адренорецепторы, которое подавлялось введением α -, β -адреноблокаторов [29, 44]. Так, в исследовании Н. В. Skantze и соавт. обезьяны подвергались социальному стрессу, который вызывал повреждение эндотелиальных клеток в их коронарных артериях. Поврежденные клетки накапливали внутриклеточные иммуноглобулины G, являющиеся вторичными антителами к внутриклеточным структурам эндотелия обезьян. Накопление иммуноглобулинов отражало гибель клеток и могло быть предотвращено предварительным введением β -адреноблокаторов [44].

У пациентов с КМПТ также было показано токсическое действие катехоламинов на эндотелий. Y. Uchida и соавт. проводили повторные биопсии миокарда у пациентов с КМПТ. Они показали, что концентрация катехоламинов в крови пациентов с КМПТ снижается параллельно с уменьшением в биоптате миокарда числа эндотелиальных клеток, находящихся в апоптозе [48].

Описанные в экспериментальных и клинических исследованиях данные могут объяснять развитие выявленной в нашей работе эндотелиальной дисфункции у пациентов с КМПТ под воздействием катехоламинов.

В исследовании Е. А. Martin и соавт. также было показано, что у пациентов, перенесших ранее КМПТ, нормальное функционирование эндотелия нарушается под воздействием искусственно вызванного психологического стресса [33].

Согласно приведенным результатам исследований, у пациентов с КМПТ во

время стресса под действием катехоламинов развивается выраженная эндотелиальная дисфункция, которая может являться одним из наиболее важных механизмов патогенеза КМПП.

Почему у женщин кардиомиопатия такотсубо возникает чаще?

Кардиомиопатия такотсубо развивается преимущественно у женщин в постменопаузальном периоде [9, 20]. Как известно, эстроген и прогестерон влияют на сократимость кардиомиоцитов (КМЦ). Прямой эффект от действия эстрогена на сократимость сердца объясняется экспрессией рецепторов к эстрогену на КМЦ [22]. Было показано, что эстроген влияет на захват кальция в КМЦ: у группы крыс после овариэктомии была значительно снижена экспрессия АТФ-азы саркоплазматической сети по сравнению с крысами из группы контроля [8].

Множество исследований посвящено различиям в работе гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной оси под воздействием стресса у мужчин и женщин [26]. Образование адренкортикотропного гормона (АКТГ) под действием кортикотропин-рилизинг-гормона значительно увеличено у женщин по сравнению с мужчинами [18]. Эти результаты могут объясняться тем, что у женщин, в отличие от мужчин, клетки гипофиза, отвечающие за выработку АКТГ, чувствительны к большому количеству гипоталамических рилизинг-гормонов, поэтому под действием стресса выработка АКТГ у них увеличивается за счет К-РГ, а также добавочных рилизинг-гормонов гипоталамуса [42]. В других исследованиях было показано, что экспрессия К-РГ в гипоталамусе у женщин и крыс женского пола также значительно выше, чем у мужчин и крыс мужского пола, при этом некоторые стрессорные агенты вызывают повышение продукции К-РГ только у женщин [14]. Более того, чувствительность к действию К-РГ нейронов, вырабатывающих

норадреналин в голубом пятне среднего мозга, также выше у женщин и дополнительно повышается в состоянии стресса [13]. Исследователи обнаружили, что у крыс женского пола активность связывания рецепторов к К-РГ со своими стимулирующими G-белками на нейронах голубого пятна статистически значимо выше, чем у крыс мужского пола. При этом интернализация данных рецепторов (процесс дезактивации рецепторов и их перемещения внутрь клетки) у крыс женского пола под действием стресса подавляется, а у крыс мужского пола, наоборот, возникает десенситизация данных рецепторов. Эти результаты объясняют различия между женщинами и мужчинами в работе КА-продуцирующих нейронов.

Можно предположить, что основная их причина в различном действии эстрогена. Так, в исследовании R. J. Handa и соавт. было показано, что эстроген, действуя через свои рецепторы типа α , вызывает усиление продукции К-РГ в нейронах паравентрикулярного ядра гипоталамуса, а производные тестостерона, действуя через рецепторы к эстрогену типа β , подавляют секрецию К-РГ [23]. Также было показано, что эстроген влияет на выработку КА во время стресса, действуя на рецепторы К-РГ на нейронах голубого пятна, экспрессирующих норадреналин [46]. Действуя на рецепторы, эстроген влияет на образование тирозингидроксилазы, отвечающей за биосинтез норадреналина в нейронах голубого пятна. При этом в экспериментальной модели на крысах показано, что эстроген вызывает различные эффекты у крыс мужского и женского пола. У крыс женского пола под действием эстрогена повышается активность промоторного участка гена тирозингидроксилазы и усиливается ее экспрессия с повышением образования норадреналина, тогда как у крыс мужского пола эстроген, синтезирующийся из циркулирующего тестостерона, подавляет транскрипцию гена тирозингидроксилазы, уменьшая образование норадреналина.

В экспериментальном исследовании Т. Уеуата и соавт. сравнили группу крыс после овариэктомии без заместительной гормональной терапии и с терапией эстрогенами. Авторы обнаружили, что тако-субо-подобные нарушения сократимости левого желудочка после иммобилизационного стресс-теста возникают в обеих группах, однако у крыс с заместительной гормональной терапией нарушения сократимости менее выражены [49]. При проведении этого исследования измерялась также экспрессия РНК гена *c-fos* (маркер активации клеток) в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, надпочечниках и левом желудочке. Экспрессия РНК *c-fos* была снижена у крыс, получавших эстрогены, что позволило предположить значительное влияние эстрогена на активацию гипоталамо-гипофизарно-адреноренальной оси при стрессе. Экспрессия белков теплового шока 70 (повышающих выживаемость КМЦ) и предсердного натрийуретического пептида у крыс, получавших эстроген, была повышена по сравнению с крысами без заместительной гормональной терапии. В связи с этим возникло предположение, что эстроген предотвращает негативное влияние стресса на миокард не только через нервную систему, но и с помощью прямого действия на сердце.

Описанные результаты отражают значительные различия в действии эстрогена у мужчин и женщин при стрессе. Интересно отметить, что в своем исследовании М.А. Садер и соавт. и К. Нирата и соавт. показали, что эстрогены положительно влияют на функционирование сосудистого русла и улучшают резерв коронарного кровотока, о котором было сказано выше, проявляя свои защитные свойства относительно коронарного микроциркуляторного русла [27, 41].

Также следует упомянуть, что в нескольких исследованиях было показано нарушение функций эндотелия у женщин в постменопаузальном периоде. При этом

заместительная гормональная терапия эстрогенами увеличивала результаты теста ЭЗВД у пациенток пожилого возраста. Это можно объяснить прямым действием эстрогена через свои рецепторы на эндотелиальные клетки, что вызывает активацию кальцийзависимых калиевых каналов и увеличение выработки NO [41]. Необходимо указать, что в наше исследование в группу КМПТ вошли только женщины постменопаузального периода, что также могло влиять на результаты функционирования эндотелия.

Приведенные данные подтверждают, что половые гормоны играют важную роль в развитии синдрома тако-субо, при этом дисфункция эндотелия, возникающая в острой фазе КМПТ, может утяжеляться при недостатке эстрогенов. Однако механизм воздействия половых гормонов при КМПТ требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Юшук Е.Н., Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б. и др. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции // *Клин. фармакол. и терапия*. 2005. Vol. 14. P. 85–88.
2. 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.
3. Abe Y., Kondo M., Matsuoka R. et al. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 41. P. 737–742.
4. Afonso L., Bachour K., Awad K. et al. Takotsubo cardiomyopathy: Pathogenetic insights and myocardial perfusion kinetics using myocardial contrast echocardiography // *Eur. J. Echocardiogr.* 2008. Vol. 9. P. 849–854.
5. Azzarelli S., Giordano G., Galassi A.R. et al. Transient impairment of myocardial perfusion in a patient with apical ballooning syndrome // *Int. J. Cardiol.* 2007. Vol. 118. P. e63–65.
6. Behrendt D., Ganz P. Endothelial function: From vascular biology to clinical application // *Am. J. Cardiol.* 2002. Vol. 90.
7. Broadley A.J., Korszun A., Abdelaal E. et al. Inhibition of cortisol production with metyrapone prevents mental stress-induced endothelial dysfunction and baroreflex impairment // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. Vol. 46. P. 344–350.

8. *Bupha-Intr T., Wattanapernpool J.* Regulatory role of ovarian sex hormones in calcium uptake activity of cardiac sarcoplasmic reticulum // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. Vol. 291. P. H1101–1108.
9. *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.
10. *Bybee K.A., Prasad A., Barsness G.W.* et al. Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome // *Am. J. Cardiol.* 2004. Vol. 94. P. 343–346.
11. *Citro R., Galderisi M., Maione A.* et al. Sequential transthoracic ultrasound assessment of coronary flow reserve in a patient with Tako-tsubo syndrome // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2006. Vol. 19. P. 1402, e1405–1408.
12. *Cuisset T., Quilici J., Pankert M.* et al. Usefulness of index of microcirculatory resistance to detect microvascular dysfunction as a potential mechanism of stress-induced cardiomyopathy (tako-tsubo syndrome) // *Int. J. Cardiol.* 2011. Vol. 153. P. E51–E53.
13. *Curtis A.L., Bethea T., Valentino R.J.* Sexually dimorphic responses of the brain norepinephrine system to stress and corticotropin-releasing factor // *Neuropsychopharmacology.* 2006. Vol. 31. P. 544–554.
14. *Desbonnet L., Garrett L., Daly E.* et al. Sexually dimorphic effects of maternal separation stress on corticotrophin-releasing factor and vasopressin systems in the adult rat brain // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2008. Vol. 26. P. 259–268.
15. *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. P. 469, e469–413.
16. *Fazio G., Sarullo F.M., Novo G.* et al. Tako-tsubo cardiomyopathy and microcirculation // *J. Clin. Monit. Comput.* 2010. Vol. 24. P. 101–105.
17. *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.
18. *Gallucci W.T., Baum A., Laue L.* et al. Sex differences in sensitivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Health Psychol.* 1993. Vol. 12. P. 420–425.
19. *Ghiadoni L., Donald A.E., Copley M.* et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans // *Circulation.* 2000. Vol. 102. P. 2473–2478.
20. *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.
21. *Gornikiewicz A., Sautner T., Brostjan C.* et al. Catecholamines up-regulate lipopolysaccharide-induced IL-6 production in human microvascular endothelial cells // *FASEB J.* 2000. Vol. 14. P. 1093–1100.
22. *Grohe C., Kahlert S., Lobbert K.* et al. Cardiac myocytes and fibroblasts contain functional estrogen receptors // *FEBS Lett.* 1997. Vol. 416. P. 107–112.
23. *Handa R.J., Weiser M.J., Zuloaga D.G.* A role for the androgen metabolite, 5 alpha-androstane-3 beta,17 beta-diol, in modulating oestrogen receptor beta-mediated regulation of hormonal stress reactivity // *J. Neuroendocrinol.* 2009. Vol. 21. P. 351–358.
24. *Higashi Y., Sasaki S., Nakagawa K.* et al. Excess norepinephrine impairs both endothelium-dependent and -independent vasodilation in patients with pheochromocytoma // *Hypertension.* 2002. Vol. 39. P. 513–518.
25. *Hijmering M.L., Stroes E.S., Olijhoek J.* et al. Sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 39. P. 683–688.
26. *Hinojosa-Laborde C., Chapa I., Lange D.* et al. Gender differences in sympathetic nervous system regulation // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1999. Vol. 26. P. 122–126.
27. *Hirata K., Shimada K., Watanabe H.* et al. Modulation of coronary flow velocity reserve by gender, menstrual cycle and hormone replacement therapy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. Vol. 38. P. 1879–1884.
28. *Ito K., Sugihara H., Kinoshita N.* et al. Assessment of Takotsubo cardiomyopathy (transient left ventricular apical ballooning) using 99mTc-tetrofosmin, 123I-BMIPP, 123I-MIBG and 99mTc-PYP myocardial SPECT // *Ann. Nucl. Med.* 2005. Vol. 19. P. 435–445.
29. *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.
30. *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.
31. *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. P. 934–939.
32. *Luscher T., Barton M.* Biology of the endothelium // *Clin. Cardiol.* 1997. Vol. 20 P. 3–10.
33. *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. P. 1840–1846.
34. *Meimoun P., Malaquin D., Sayah S.* et al. The coronary flow reserve is transiently impaired in takotsubo cardiomyopathy: A prospective study using serial Doppler transthoracic echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008. Vol. 21. P. 72–77.
35. *Nickel T., Deutschmann A., Hanssen H.* et al. Modification of endothelial biology by acute and chronic stress hormones // *Microvasc. Res.* 2009. Vol. 78. P. 364–369.

36. *Nishikawa S., Ito K., Adachi Y.* et al. Ampulla ('takotsubo') cardiomyopathy of both ventricles: Evaluation of microcirculation disturbance using 99mTc-tetrofosmin myocardial single photon emission computed tomography and Doppler guide wire // *Circ. J.* 2004. Vol. 68. P. 1076–1080.
37. *Peix A., Gonzalez A., Garcia E.J.* et al. Left ventricular dysfunction secondary to ischemia in women with angina and normal coronary angiograms // *J. Womens. Health (Larchmt)*. 2009. Vol. 18. P. 155–161.
38. *Rigo F., Sicari R., Citro R.* et al. Diffuse, marked, reversible impairment in coronary microcirculation in stress cardiomyopathy: A Doppler transthoracic echo study // *Ann. Med.* 2009. Vol. 41. P. 462–470.
39. *Romeo F., Li D., Shi M.* et al. Carvedilol prevents epinephrine-induced apoptosis in human coronary artery endothelial cells: Modulation of Fas/Fas ligand and caspase-3 pathway // *Cardiovasc. Res.* 2000. Vol. 45. P. 788–794.
40. *Sadamatsu K., Tashiro H., Maehira N.* et al. Coronary microvascular abnormality in the reversible systolic dysfunction observed after non-cardiac disease // *Jpn. Circ. J.* 2000. Vol. 64. P. 789–792.
41. *Sader M.A., Celermajer D.S.* Endothelial function, vascular reactivity and gender differences in the cardiovascular system // *Cardiovasc. Res.* 2002. Vol. 53. P. 597–604.
42. *Senovilla L., Nunez L., Villalobos C.* et al. Rapid changes in anterior pituitary cell phenotypes in male and female mice after acute cold stress // *Endocrinology*. 2008. Vol. 149. P. 2159–2167.
43. *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. (Hagerstown)*. 2008. Vol. 9. P. 1229–1234.
44. *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.
45. *Spieker L.E., Hurlimann D., Ruschitzka F.* et al. Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors // *Circulation*. 2002. Vol. 105. P. 2817–2820.
46. *Thanky N.R., Son J.H., Herbison A.E.* Sex differences in the regulation of tyrosine hydroxylase gene transcription by estrogen in the locus coeruleus of TH9-LacZ transgenic mice // *Brain. Res. Mol. Brain. Res.* 2002. Vol. 104. P. 220–226.
47. *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.
48. *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. P. 371–377.
49. *Ueyama T., Ishikura F., Matsuda A.* et al. Chronic estrogen supplementation following ovariectomy improves the emotional stress-induced cardiovascular responses by indirect action on the nervous system and by direct action on the heart // *Circ. J.* 2007. Vol. 71. P. 565–573.
50. *Upadya S.P., Hoq S.M., Pannala R.* et al. Tako tsubo cardiomyopathy (transient left ventricular apical ballooning): Case report of a myocardial perfusion echocardiogram study // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2005. Vol. 18. P. 883.
51. *Vasilieva E., Urazovskaya I., Skrypnik D.* et al. 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. P. 155–159.
52. *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.
53. *Wilbert-Lampen U., Trapp A., Modrzik M.* et al. Effects of corticotropin-releasing hormone (CRH) on endothelin-1 and NO release, mediated by CRH receptor subtype R2: A potential link between stress and endothelial dysfunction? // *J. Psychosom. Res.* 2006. Vol. 61. P. 453–460.
54. *Yoshida T., Hibino T., Kako N.* et al. A pathophysiologic study of tako-tsubo cardiomyopathy with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28. P. 2598–2604.

Поступила 26.12.2012