

ОСОБЕННОСТИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА КАРДИОМИОПАТИИ TAKOTSUBO

Скакун Павел Вадимович

студент

Губичева Александра Васильевна

студент

Белорусский государственный медицинский университет
Минск (Беларусь)

Аннотация. Кардиомиопатия Takotsubo (ТКМ) представляет собой кардиомиопатию, возникающую на фоне психологического и физического стресса и сопровождающуюся транзиторной систолической дисфункцией левого желудочка. За последние годы ТКМ перешла в разряд общезначимых кардиологических и медицинских проблем. Широкий спектр клинических проявлений этой остро развивающейся кардиомиопатии не только затрудняет диагностику, но и позволяет предположить неоднородность и многофакторность патофизиологических звеньев и факторов риска заболевания, поскольку до настоящего времени не удалось выделить единого этиологического фактора, который выявлялся бы у всех больных.

Ключевые слова: кардиомиопатия Такоцубо, патогенез, диагностика.

FEATURES THE PATHOGENESIS TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHY

Skakun Pavel Vadimovich

student

Gubicheva Alexandra Vasilievna

student

Belarusian State Medical University, Minsk (Belarus)

Abstract. Takotsubo cardiomyopathy (TCM) is a cardiomyopathy that occurs against the background of psychological and physical stress and is accompanied by transient systolic dysfunction of the left ventricle. In recent years, TCM has become a significant cardiac and medical problem. A wide range of clinical manifestations of this rapidly developing cardiomyopathy not only complicates the diagnosis, but also suggests heterogeneity and multifunctionality of pathophysiological links and risk factors of the disease, since to date it has not been possible to identify a single etiological factor that would be detected in all patients.

Keywords: takotsubo cardiomyopathy, pathogenesis.

В связи со сложностью диагностики, истинная распространённость ТКМ неизвестна, однако данная кардиомиопатия выявляется все чаще, что связано с повышением уровня информированности врачей о данном заболевании, а также широким применением эхокардиографии. И все же уровень заболеваемости и его распространение, вероятнее всего, остаются недооцененными [3].

Считают, что в 0,7-2,5 % случаев ТКМ является причиной неправильной постановки диагноза ОИМ [5]. В европейской популяции встречаемость ТКМ составляет 0,08 % и 1-1,7 % среди пациентов с ОКС [5; 6]. ТКМ развивается преимущественно у женщин в возрасте от 58–77 лет [1; 5; 6]. 82 % пациентов испытали стресс в дни, предшествующие клинической манифестации заболевания. У пациентов отмечается благоприятный прогноз и низкая вероятность повторения событий. [6].

Установлено, что развитие ТКМ имеет сезонную и суточную вариабельность с максимальной частотой в летние месяцы и утренние часы. Следует отметить, что имеется определенная зависимость частоты развития КТ от дня недели. Так, максимальная частота заболевания наблюдается в понедельник, а минимальная – в субботу [4].

Этиологическим фактором ТКМ является физический или эмоциональный стресс, сопровождающийся выбросом катехоламинов. По данным клинических наблюдений КМП также могут предшествовать травмы, острые неврологические заболевания, urgentные состояния, хирургические процедуры, инвазивные вмешательства, гиперергическая реакция (бронхиальная астма), прекращение употребления алкоголя, отмена опиатов, беременность, прием некоторых антибиотиков (левофлоксацин) [10]. Так же причиной развития могут быть нарушение баланса катехоламинов и эстрогенов. Описано развитие ТКМ после тредмила, переохлаждения, поражения молнией, после полового акта [6].

Патогенез и патофизиология. В настоящее время рассматриваются следующие возможные теории патогенеза ТКМ: коронарная микро-

васкулярная дисфункция, катехоламин-индуцированный множественный коронароспазм, повышенная симпатoadреналовая активность, прямое кардиотоксическое действие катехоламинов и катехоламиновое оглушение миокарда [1]. Ряд исследователей считают, что ТКМ представляет собой abortивную (прерванную) форму острого инфаркта миокарда [10].

Спазм коронарных артерий. Одним из основных объяснений развития апикального боллонирования, мидвентрикулярной дисфункции, поражения правого желудочка и других форм дисфункции левого желудочка, развивающихся при ТКМ, была предложена гибернация с преходящими структурными, функциональными и метаболическими нарушениями, возникающая при кратковременных эпизодах ишемии, вызванных вазоспазмом коронарных артерий [5; 16]. Однако, исследования показали, что вазоспазм наблюдается лишь у 2-27 % пациентов с ТКМ. Против этой теории так же выступают и данные о том, что нарушения сократительной способности миокарда зачастую превышают зону, питаемую одной артерией [5]. Таким образом, вазоспазм коронарных артерий и артериол микроциркуляторного русла возникает и может провоцироваться у некоторых пациентов с ТКМ, но не является истинной причиной развития ТКМ [5].

Обструкция выводящего тракта левого желудочка. Обструкция выводящего тракта левого желудочка (ВТЛЖ) обнаруживается примерно у 25 % пациентов с ТКМ и при этом часто сочетается с изгибом или утолщением межжелудочковой перегородки (наблюдался в 30 % случаев) [14], систолическим присасыванием передней створки митрального клапана и митральной регургитацией (в 100 % случаев) [5]. Исходя из этих данных и была выдвинута гипотеза о том, что обструкция ВТЛЖ приводит к нарушению трофики миокарда и, как следствие, к развитию ТКМ. Однако дальнейшие исследования показали, что обструкция ВТЛЖ может быть индуцирована катехоламинами [5].

Повышение уровня катехоламинов. В исследованиях на крысах и людях было выявлено, что одним из звеньев патогенеза заболевания

является повышение уровня циркулирующих в крови катехоламинов [3]. На данный момент теория повышения уровня катехоламинов и избыточной симпатической стимуляции является основной теорией, объясняющей развитие ТКМ [5]. При этом уровень катехоламинов (КА) превышает уровень, характерный для острого инфаркта миокарда [12]. Так, в исследовании I.S. Wittstein et al. (2005) концентрация адреналина в крови больных ТКМ по сравнению с ОИМ составляла 1264 против 376 pg/mL, а норадреналина 2284 против 1100 pg/mL [6]. 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 ТКМ – 1264 пмоль/л [5]. Кроме того, описаны случаи, когда повышенная продукция КА при феохромоцитоме вызывала обратимую дисфункцию левого желудочка [2].

R. Proietti и соавт. предположили, что, помимо ранее указанных механизмов КА-индуцированной гибернации миокарда или ишемической гибернации при спазме эпикардальных сосудов, возможно воздействие интенсивной инотропной стимуляции и симпатической гиперактивации на миокард при развитии ТКМ [5].

Подъём уровней катехоламинов в плазме крови является естественным эволюционным ответом организма на внезапный шок, испуг или опасность. При физиологических и повышенных концентрациях норадреналин, выделяемый из симпатических нервных окончаний, действует на кардиомиоциты (КМЦ) преимущественно через β 1-АР, проявляя положительный инотропный и хронотропный эффекты. Адреналин также взаимодействует с β 1-АР, но он обладает большим сродством к β 2-АР. Соотношение β 1-АР и β 2-АР составляет 4:1. При физиологических условиях адреналин оказывает кардиотоническое действие, но при высоких концентрациях обладает отрицательным инотропным эффектом. После снижения уровня циркулирующего в крови адреналина до физиологических значений КМЦ восстанавливают свою инотропную

функцию. Такое действие адреналина может объяснить катехоламининдуцированную транзиторную дисфункцию ЛЖ при ТКМ [6].

Поражение верхушки сердца обусловлено тем, что плотность β -АР более выражена в апикальной части сердца, с уменьшением градиента концентрации к базальной области миокарда. Такую разницу в соотношении нервных окончаний и АР в различных отделах сердца можно объяснить тем, что повышение плотности β -АР в апикальном миокарде необходимо для компенсации сниженной из-за меньшей плотности нервных окончаний симпатической иннервации, для адекватного ответа на стресс, в условиях которого основным медиатором выступает адреналин [17]. В экспериментах по остановке сердца путем введения изопреналина было продемонстрировано, что верхушка сердца более чувствительна к действию катехоламинов, нежели базальные отделы и, как следствие, активнее реагирует на стресс [6].

Перегрузка катехоламинами вызывает такие структурные изменения в миокарде, как увеличение продукции внеклеточного матрикса, некроз кардиомиоцитов по типу полос пересокращения и значительную инфильтрацию нейтрофилами. Высокий уровень КА приводит к защитным и негативным клеточным реакциям. К отрицательным эффектам относится увеличение уровня реактивных форм кислорода, повышение продукции трансформирующего фактора роста β , вызывающего ускорение процессов фиброза миокарда, увеличение продукции внеклеточного матрикса и нарушение кальциевой регуляторной системы [5].

Нарушение кальциевой регуляторной системы. Под действием КА повышается уровень белка сарколипина, основной функцией которого является снижение аффинитета кальциевой аденозинтрифосфатазы (АТФазы) саркоплазматической сети КМЦ. Это приводит к снижению транспортировки 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. Таким образом, повышение уровня сарколипина в цитоплазме КМЦ приводит к нарушению способности сократительной способности [5].

Окислительный стресс. 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) [5]. В концентрациях, превышающих физиологические, цАМФ модулирует ферменты, вовлечённые в любой окислительный процесс, и катехоламины являются модуляторами цАМФ. Увеличение уровня цАМФ вызывает снижение функционирования K^+ -канала, что приводит к увеличению деполяризации и удлинению интервала QT, нередко сопутствующего КТ. К рецепторам, способствующим увеличению уровня цАМФ, относятся β 1-АР, β 2-АР, β 3-АР и А2-аденозиновые рецепторы. α 2-АР, А1-аденозиновые рецепторы и мускариновые М2- и М3-рецепторы уменьшают уровни цАМФ. Фенотипические особенности в распределении этих рецепторов в миокарде являются динамическим процессом и делают различные области миокарда более или менее чувствительными [6].

Повышение продукции трансформирующего фактора роста β . Семейство TGF- β включает группу гомологичных гетеродимерных белков TGF β -1, -2, -3 и -4. Основной изоформой, секретируемой клетками иммунной системы, является TGF- β 1. Фактор продуцируется в неактивной форме, содержащей наряду с основным димером фрагменты дополнительных цепей молекулы-предшественницы. Активация происходит в форме отщепления этих фрагментов с помощью протеиназ (плазмина, катепсина и др.).

Трансформирующий β -фактор роста оказывает существенное влияние на прогрессирование миксоматозных изменений митрального клапана у пациентов, которым была выполнена реконструктивная операция по поводу тяжелой митральной регургитации при пролапсе митрального клапана. Высокая активность сигнального пути трансформирующего β -фактора роста сочетается со снижением сократительной способности левого желудочка, что обусловлено, вероятно, его профибротической активностью [7].

Процесс смены стимула. При воздействии чрезмерных доз КА приводит к переключению связывания β 2-адренорецепторов со стимулирующего G-белка на ингибирующий G-белок. Это приводит к ослаблению сердечных сокращений и активации протеинкиназы B, каскада ИТФ. Каскад ИТФ 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.

Для подтверждения роли КА в развитии ТКМ К. Hertting и соавт. провели ретроспективное исследование. Авторами был проведен анализ 17 000 ангиограмм. Анализ показал, что у 30 % пациентов с тактсубоподобными нарушениями сократимости миокарда при поступлении была фиксирована острая дыхательная недостаточность, ХОБЛ или бронхиальная астма. Данные пациенты постоянно пользовались β 2-адреномиметиками. Данное исследование подтверждает роль КА в развитии КТ [5].

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.

Список использованных источников

1. Бутко Е.А. Кардиомиопатия Такотсубо // Кардионеврология. 2012. № 9 (165). С. 6-8.
2. Бельцевич Д.Г. Катехоламин-индуцированная кардиомиопатия у больных феохромоцитомой/ Д.Г. Бельцевич и др. // Эндокринная хирургия. 2013. № 13. С. 16-22.
3. Ван С.-Х. Кардиомиопатия такоцубо: этиология, диагностика и оптимизация лечения / С-Х. Ван, Дж.Дж. Лианг // Кардиология: новости, мнения, обсуждения. 2015. № 1. С. 8-15.
4. Гиляревский С.Р. Кардиомиопатия Такоцубо. Подходы к диагностике и лечению. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 184 с.
5. Лебедева А.М. Лекция. Кардиомиопатия Такотсубо (часть 1) / А.М. Лебедева, Е.Ю. Васильева, А.В. Шпектор // Креативная кардиология. 2012. № 1. С. 123-132.
6. Лиманкина И.Л. Кардиомиопатия Такотсубо // Вестник аритмологии. 2009. № 56. С. 48-58.
7. Малев Э.Г. Роль трансформирующего β -фактора роста в патогенезе пролапса митрального клапана / Э.Г. Малев, Э.В. Земцовский, М.Ю. Омельченко, Л.В. Васина // Кардиология. 2012. № 12.
8. Макаренко Е.В. Стресс-индуцированная (ТАКОТСУБО) кардиомиопатия / Е.В. Макаренко, С.И. Пиманов, О.П. Чупахина и др. // Вестник ВГМУ. 2012. № 1. Т. 11. С. 157-165.
9. Седов В.П. Лучевая диагностика стресс-индуцированной кардиомиопатии (синдром Такоцубо) / В.П. Седов, М.Ю. Гиляров, М.С. Сафарова // Russian Electronic Journal of Radiology. № 1. Т. 3. С. 69-74.
10. Сенаторова А.С. Кардиомиопатия такоцубо у подростков – новый клинический вариант неклассифицируемых кардиомиопатий / А.С. Сенаторова, И.А. Стенковая, А.И. Страшок и др. // Таврический медико-биологический вестник. 2010. № 2. Т. 13. С. 5-7.