

КАРДИОМИОПАТИЯ ТАКОТСУБО

Санкт-Петербургская психиатрическая больница №1 им. П.П.Кащенко

Рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, эпидемиологии, критериев диагностики и лечения стресс-индуцированной кардиомиопатии такотсубо, возникающей в ответ на физический или психический стресс и характеризующейся транзиторной дисфункцией левого желудочка.

Ключевые слова: кардиомиопатия такотсубо, острый коронарный синдром, стресс, левый желудочек, электрокардиография, эхокардиография

The problems of etiology, pathogeny, epidemiology, as well as the criteria of diagnostics and treatment of the stress induced Tako tsubo cardiomyopathy, which develops in response to the physical or psychical stresses and is characterized by a transient left ventricular dysfunction, are considered.

Key words: Tako tsubo cardiomyopathy, acute coronary syndrome, stress, left ventricle, electrocardiography, echocardiography.

Стресс-индуцированная кардиомиопатия (КМП) такотсубо (КТ) - новая нозологическая форма приобретённой КМП [1], характеризующаяся транзиторной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) в ответ на физический или психический стресс, клинически и электрокардиографически напоминающая острый коронарный синдром (ОКС), описанная, преимущественно, у женщин постменопаузального периода без признаков ишемической болезни сердца и отличающаяся относительно благоприятным прогнозом [2].

К истории вопроса и терминологии

Термин «takotsubo» в переводе с японского означает «керамический горшок с круглым основанием и узким горлышком для ловли осьминогов в море». Именно такой формы гипокинезию верхушки с гиперкинезией базальных отделов ЛЖ наблюдают при КТ в ходе эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования. Впервые КТ была описана в 1990 г. японскими кардиологами Н.Sato et al., как транзиторное шарообразное (баллоноподобное) расширение верхушки сердца (apical ballooning) с одновременной гиперкинезией базальных сегментов ЛЖ, сопровождающееся апикальной желудочковой дисфункцией [3]. Ранее похожие изменения, связанные с переливанием крови, были описаны K.Kuramoto et al. (1977) [4] и C.Fournier et al. (1991) [5]. Последующее десятилетие КТ описывалась только японскими кардиологами. Максимальное число наблюдений КТ (88 пациентов) представлено K.Tsushikashi et al. (2001) [6]. В европейской популяции первое описание 13 пациентов с КТ сделали W.J.Desmet et al. (2003) [7]. В современной медицинской литературе КТ имеет множество синонимов: «транзиторное катехоламинергическое оглушение», «преходящее шарообразное (баллонное) расширение верхушки ЛЖ», «ампульная (амфороподобная) кардиомиопатия», «синдром разбитого сердца» [8]. Термин «синдром транзиторной дисфункции ЛЖ» («transient left ventricular dysfunction syndrome») большинству исследователей КТ представляется наиболее правильным [9].

Этиопатогенез

Среди возможных обсуждаемых факторов возникновения КТ доминирующим является эмоциональный и физический стресс, сопровождающийся острым вы-

бросом катехоламинов, повышением чувствительности адренорецепторов (АР), нарушением симпатической иннервации сердца и вегетативной дисфункцией вследствие стресс-реакции организма. Причина возникновения заболевания и патогенез точно не известны. Высказывается мнение, что КТ представляет собой abortивный (прерванный) вариант острого инфаркта миокарда (ОИМ) [10] или является редкой обратимой формой нейрогенной КМП [11]. Гипотеза о миокардите, связанном с токсическим поражением миокарда катехоламинами [12], основывается на полученных у некоторых больных признаках фокального миоцитолита, интерстициального фиброза с моноцитарной инфильтрацией или соединительнотканного некроза, однако, в целом, опровергается данными биопсии эндокарда и миокарда, а также серологическими исследованиями [13, 14]. Существует мнение, что КТ относится к метаболическим КМП [15, 16], и нарушения энергетического, углеводного, жирового обмена могут быть определённой связью между острым стрессом и миокардиальным оглушением [17, 18]. Описаны случаи сопутствующих КТ жировой инфильтрации сердца [19] и стеатоза сердца [20].

Японские авторы предлагают рассматривать КТ как первичное (идиопатическое) заболевание, отличное по механизму своего развития от других острых состояний, сопровождающихся развитием преходящей дисфункции ЛЖ, таких как стенированный миокард, субарахноидальное кровоизлияние, феохромоцитомный криз, острый миокардит, тахикардическая кардиомиопатия [14].

Патофизиология

В настоящее время рассматриваются следующие возможные теории патогенеза КТ: увеличенная симпатoadреналовая активность, катехоламин-индуцированный множественный коронарораспизм, коронарная микроваскулярная дисфункция, прямое кардиотоксическое действие катехоламинов и катехоламинозное оглушение (стенирование) миокарда. Клинический анализ состояния автономной нервной системы при КТ показал транзиторное повышение тонуса симпатической нервной системы с одновременным снижением парасимпатического [21, 22].

Ведущая роль отводится экстремальному или продолжительному стрессу и участию катехоламинов [23]. Y.J.Akashi et al. (2003) отмечали повышение уровня адреналина в плазме крови (максимальное в острую стадию) у всех четырёх пациентов с КТ [19]. При КТ определяются достоверно более высокие, чем при ОИМ, уровни катехоламинов (норадреналина, адреналина и допамина) в плазме крови [24, 25]. В исследовании I.S.Wittstein et al. (2005) концентрация адреналина в крови больных КТ по сравнению с ОИМ составляла 1264 против 376 pg/mL, а норадреналина 2284 против 1100 pg/mL [26].

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 катехоламин-индуцированную транзиторную дисфункцию ЛЖ при КТ.

Симпатическая стимуляция АР в миокарде желудочков достигается двумя путями: местным синтезом норадреналина в симпатических нервных окончаниях с непосредственным возбуждением миокарда и воздействием циркулирующих в крови катехоламинов. Известно, что базальная область ЛЖ в сердцах млекопитающих и человека имеет самую высокую плотность симпатических нервных окончаний [27], приблизительно на 40% выше, чем в апикальной области [28]. В физиологических условиях большинство норадреналина, высвобождаемого из нервных окончаний и выделяемого корой надпочечников, не оказывает губительного действия на миокард. В условиях стресс-реакции степень воздействия циркулирующих в плазме крови катехоламинов на миокард будет зависеть от локальной плотности АР в различных областях миокарда [29].

Плотность β -АР более выражена в апикальной части сердца, с уменьшением градиента концентрации к базальной области миокарда [30, 31], вследствие чего реакция на воздействие катехоламинов со стороны верхушки будет более выраженной, чем базального миокарда [27]. 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 [32].

В экспериментах *in vivo*, моделирующих остановку сердца при введении изопреналина, показано, что верхушка сердца более чувствительна к действию катехоламинов, чем базальные отделы, и подвержена большему «сжимающему» ответу на стресс [33], а предварительное введение α - и β -адреноблокаторов нормализует дисфункцию ЛЖ [34]. Когда уровни катехоламинов возвращаются к норме, функция ЛЖ и движение апикальной области восстанавливаются в течение нескольких дней или недель после стрессорного события. Норадреналин в условиях стресс-реакции вызывает спазм коронарных сосудов. Таким образом, вследствие различной плотности АР в разных отделах сердца «лишние» катехоламины выборочно затрагивают, прежде всего, апикальную область ЛЖ [35].

Это приводит к транзиторной дисфункции ЛЖ, классифицируемой как «станнированный миокард с нормальным коронарным кровотоком» [27, 29]. При станнированном (оглушённом) миокарде КМЦ вследствие ишемии или других факторов не функционирует, но остаётся живым и при более благоприятных условиях кровообращения восстанавливает свою функциональную активность [36]. «Станнированный миокард с нормальным коронарным кровотоком» - явление, распространённое при церебральной патологии (особенно, при остром субарахноидальном кровоизлиянии - САК) и при феохромоцитоме, при которых из-за чрезмерной симпатической активации и резких колебаний уровней катехоламинов обнаруживаются острофазовые ЭКГ-изменения, повышение уровня сердечных ферментов и острая, но обратимая желудочковая дисфункция, при нормальных коронарных артериях [37-39].

Катехоламины и продукты их окисления оказывают и прямой токсический эффект на КМЦ. Биопсия миокарда пациентов с феохромоцитомой и КТ имеет схожие патоморфологические изменения: обратимый миоцитоллиз, мононуклеарные инфильтраты и соединительно-тканый фиброз [40].

Рассматривается роль в патогенезе КТ циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Известно, что 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 A_2 -аденозиновые рецепторы. α_2 -АР, A_1 -аденозиновые рецепторы и мускариновые M_2 - и M_3 -рецепторы уменьшают уровни цАМФ. Фенотипические особенности в распределении этих рецепторов в миокарде являются динамическим процессом и делают различные области миокарда более или менее чувствительными. Разнообразие Эхо-КГ вариантов КТ зависит, таким образом, не столько от анатомических особенностей (распределение или плотность симпатических нервных окончаний), но является скорее результатом функционального беспорядка [41].

Согласно гипотезе, объясняющей развитие КТ, преимущественно, у женщин постменопаузального пе-

риода, сокращение уровня эстрогенов после менопаузы может рассматриваться как первопричина КТ [42]. Известно, что основные плазменные уровни адреналина у женщин ниже, чем у мужчин [43], и что эстрогены обладают кардиопротекторными эффектами, препятствующими острому повреждению миокарда [44]. Связанные с полом различия в ответе коркового слоя надпочечников на внезапную, высокой интенсивности симпатoadреналовую активацию и гендерные различия фармакокинетики адреналина могли бы объяснить повышенное представительство женщин в КТ [27]. T.Ueyama et al. (2007) обнаружили, что у самок крыс, подверженных стрессу и не получающих эстрогены, КТ развивается достоверно чаще, чем у крыс, получающих эстрогены, и это может быть связано со снижением экспрессии кардиопротекторных факторов.

В моделях стресс активизирует преждевременную экспрессию генов и в центральной нервной системе, и в миокарде желудочков, а эстрогены уменьшают эти изменения в проявлении гена и препятствуют апикальной желудочковой дисфункции, частично предотвращая стресс-индуцированный гипоталамо-симпатoadреналовый ответ [42]. В экспериментах *in vivo* стресс-индуцированная КТ предотвращалась блокадой α - и β -адренорецепторов, а дополнение эстрогена уменьшало изменения со стороны сердца и структур головного мозга с представительством центральных симпатических нейронов и нейронов с иммунореактивными рецепторами эстрогена в ядрах гипоталамуса. Эстрогены также регулируют уровни таких кардиопротективных веществ, как белки теплового шока 70 (heat shock protein 70) и предсердный натрийуретический пептид [45].

Известно, что плотность β_1 -АР после овариэктомии повышается и что β_2 -АР гладких мышечных клеток отличаются более высокой чувствительностью, чем у мужчин [46]. По-видимому, дефицит эстрогенов может нарушать соотношение β_1 -АР и β_2 -АР, тогда кардиотоксическое действие катехоламинов проявляется в области наибольшей плотности β -АР. Описан случай возникновения КТ, связанной с дефицитом эстрогенов, при синдроме Тернера в послеродовом периоде [47].

Согласно гипотезе многососудистого спазма, несколько одновременных спазмов коронарных артерий могут привести к преходящему нарушению микроциркуляции. Однако внутрикоронарное введение ацетилхолина сопровождается коронарораспазмом только у 1 из 13 пациентов [48]. По другой версии, микрососудистый вазоспазм и микроваскулярная дисфункция, не видимые при коронарной ангиографии, приводят к недостаточному обеспечению миокарда кислородом [49]. Способствующими факторами также считают гиповолемию, адренергическую стимуляцию и некоторые анатомические особенности сердца: S-образное строение межжелудочковой перегородки, малый диаметр выходного тракта ЛЖ и меньший объем ЛЖ [50, 51].

Эпидемиология

Истинная распространенность КТ неизвестна. Считают, что в 0,7-2,5% случаев КТ является причиной неправильной постановки диагноза ОИМ [52]. В Япо-

нии диагноз КТ ставят 1,7-2,2% больных с ОКС [53]. В США у 2-2,2 % пациентов с ОКС впоследствии диагностируют КТ [54]. M.Gianni et al. (2006), используя поисковые системы MEDLINE (с 1966 до августа 2005) и EMBASE (с 1980 до августа 2005), провели анализ 286 пациентов с КТ в возрасте 10-89 лет (только 2,7% составляли лица моложе 50 лет). КТ составила 2% от ОКС. Преобладали женщины (88,8%) [55].

Анализ наибольшей когорты пациентов с КТ в Европе дан швейцарскими авторами, исследовавшими за 3 года 13715 коронарных ангиографий и 2459 пациентов с ОКС, что позволило определить 1,7% частоту КТ среди ОКС и 0,3% от выполненных коронарных ангиографий. Средний возраст составлял 65 лет, преобладали женщины (85%). Отмечены хороший прогноз и низкая вероятность повторения событий [56]. По данным итальянских исследователей, КТ встречается у 1% больных с ОКС (всего за период с 2001 по 2006 гг. исследовано 2233 пациента с ОКС). Все пациенты были женщинами; в возрасте 76 ± 7 лет, 82% испытали стресс в предшествующие дни, у половины отмечались загрудинные боли и одышка. Отмечался благоприятный прогноз [57]. Ретроспективный анализ 26593 коронарных ангиографий, сделанных в период 2003-2006 гг., позволил немецким авторам выявить КТ в 0,08% случаев. Средний возраст составлял 68,4 лет, преобладали женщины (90,5%) [58].

Непосредственные причины и условия возникновения

Психический и физический стресс являются главными пусковыми факторами КТ. Описано развитие КТ после тредмила, переохлаждения, поражения молнией, после полового акта [59-61]. Психический стресс играет решающую роль в развитии КТ. Сильные психологические переживания, такие как смерть любимого человека, плохие финансовые новости, правовые проблемы, стихийные бедствия, проблемы со здоровьем, достоверно предшествуют развитию «синдрома разбитого сердца» [62]. Увеличение частоты синдрома было отмечено после землетрясений и кораблекрушений [63, 64].

К другим стрессорным обстоятельствам относятся острые неврологические заболевания, urgentные состояния, хирургические процедуры, нарушение баланса катехоламинов и эстрогенов. В настоящее время КТ, как относительно новая кардиологическая нозология, претерпевает период интенсивного описания при самых разнообразных состояниях и заболеваниях. По имеющимся в литературе данным, КТ наблюдают при таких неотложных состояниях, как пневмоторакс, пневмоперикард, сепсис, гемодиализ, тиреотоксический криз, астматический статус, искусственная вентиляция лёгких, эпилептический статус, гипергликемическая гиперосмолярная кома, гипогликемия, острая алкогольная интоксикация, отравление кокаином и опиатами, синдром отмены опиатов при лечении остеоартрита [65-70].

КТ наблюдается у пациентов неврологического профиля при черепномозговой травме, менингите и эпидуральном абсцессе, энцефалите, инфаркте мозга, при ишемическом, геморрагическом и кардиоэм-

болическом инсульте, при САК [71-77]. КТ описана у больных эпилепсией [78]. Существует мнение, что больные с эпилепсией, а также с большим ишемическим или геморрагическим инсультом представляют группу риска развития КТ [79-80]. По-видимому, имеет место содружественный патофизиологический механизм дисрегуляции цереброкардиальных нарушений [81]. В литературе описываются случаи КТ при метастазировании в мозг, амиотрофическом боковом склерозе, наследственной моторной и сенсорной невропатии, ангиопатии, миастении гравис, лейкодистрофии [82-84].

КТ встречается у душевнобольных при расстройствах сознания, нервной анорексии, злокачественном нейролептическом синдроме, при проведении электросудорожной терапии, а также у пациентов после нейрохирургических операций [85-87]. КТ наблюдается при проведении местной и общей анестезии [88, 89], во время многих хирургических операций и в послеоперационном периоде, в том числе при операциях на сердце и при трансплантации органов [90-92].

Описаны случаи КТ у пациентов с эндокринологической патологией: при болезни Аддисона (гипокортицизме), дефиците адренокортикотропного гормона, при избытке кортизола, при феохромоцитоме, тиреотоксикозе, гипертиреозе, аутоиммунном полиэндокринном синдроме [93-100], а также при таких терапевтических заболеваниях, как бронхиальная астма, параганглиома, рак пищевода, синдром Тернера, миопатии, синдроме иммунодефицита [101-103].

В кардиологии КТ описана при остром перикардите, синдроме Дресслера, саркоидозе сердца, гипертрофической КМП, при дефекте межжелудочковой перегородки, Kounis syndrome, системной красной волчанке, синдроме удлинённого интервала QT, атриовентрикулярной блокаде, радиочастотной абляции атриовентрикулярного узла, имплантации электрокардиостимулятора, остановке сердца [104-109]. Описан случай развития КТ у молодой женщины со спорадическим удлинением интервала QT после синкопе, вызванных *torsades de pointes* [110].

Лекарственно-индуцированная КТ наблюдается при лечении адреналином, добутином, амфетамином, дизопирамидом, антидепрессантами, некоторыми антибиотиками (левофлоксацин), вследствие химиотерапии [111-114]. Недавний большой систематический обзор показал, что пациенты с КТ имеют более низкий уровень традиционных сердечных факторов риска, таких как гипертензия, гиперлипидемия, диабет, курение илиотягощённый семейный анамнез [64].

Заболевание возникает, в основном, у лиц женского пола пожилого и старческого возраста, однако отмечены случаи КТ у молодых женщин [115], подростков, в том числе у мальчика [116-117] и у двухлетней девочки [118]. КТ встречается в акушерской практике: на ранних сроках беременности, при внематочной беременности и в послеродовом периоде [119-121].

По данным обзора W.J.Desmet et al. (2003), большинство пациентов с КТ были азиатской (57,2%) или «кавказской» (40%) национальности [7]. Однако, учитывая то обстоятельство, что КТ является отно-

сительно новым понятием в кардиологической практике, следует ожидать равномерное национальное представительство. Есть сообщение о КТ у русской женщины [122].

По-видимому, наследственность имеет определённое значение для развития КТ, поскольку только меньшая часть женщин постменопаузального периода заболевает КТ [123]. Описан случай КТ у 44-летней женщины, мать которой в возрасте 49 лет перенесла «нетипичный» ОИМ. Анализ истории болезни, коронароангиографии и вентрикулографии матери пациентки позволили авторам ретроспективно диагностировать у неё КТ [124].

Диагностика

Клинические проявления КТ являются неопределёнными. Пациенты могут казаться взволнованными, отмечается повышенная потливость, возможны тахикардия или брадикардия. Наиболее часто КТ манифестирует клинической картиной ОКС: симптомами острой загрудинной боли. 50-68% больных предъявляют жалобы на боли в левой половине грудной клетки и одышку в течение нескольких дней [8]. Иногда единственными симптомами могут быть выраженная одышка [125], остановка сердца [126], сердцебиение [127]. При обструкции выходного тракта ЛЖ КТ дебютирует симптомами расстройства мозгового кровообращения (тошнота, рвота, головокружение, потеря сознания, обморок, эпилептиформный припадок) [79], а при острой левожелудочковой недостаточности вследствие дисфункции ЛЖ - кардиогенного шока [128].

Для диагностики КТ в настоящее время используются модифицированные критерии клиники Мейо, которые должны содержать все четыре следующих признака:

- 1) транзиторный гипокинез, дискинез или акинез средних сегментов ЛЖ с вовлечением верхушки или без, баллоноподобное расширение полости ЛЖ, не соответствующие зоне кровоснабжения одной коронарной артерии; желателен физический или психический травмирующий фактор;
- 2) отсутствие обструкции коронарной артерии или ангиографического свидетельства отрыва атеросклеротической бляшки;
- 3) появление изменений ЭКГ (любая элевация сегмента ST и/или инверсия зубца T) или скромное повышение уровня тропонина;
- 4) отсутствие феохромоцитомы или миокардита [129].

На ЭКГ регистрируются изменения, подобные ОКС: подъём сегмента ST, в 95% случаев в грудных отведениях, максимально в V2-V3, с меньшей по сравнению с ОИМ амплитудой, инверсия и увеличение амплитуды зубца T (97%), могут определяться патологический зубец Q (27%), удлинение интервала QT и патологический зубец U [55, 130, 131]. У 2/3 пациентов с КТ подъём сегмента ST отсутствует [132]. Из нарушений ритма регистрируются синусовая брадикардия, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия [133].

Через непродолжительное время ЭКГ-картина возвращается к исходной, однако у некоторых пациентов отрицательные зубцы T сохраняются в течение

нескольких месяцев [132]. Некоторые исследователи считают метод ЭКГ достаточным для постановки диагноза КТ, поскольку в отличие от ОИМ для КТ характерна конкордантность изменений зубцов Т и сегмента ST [134, 135]. Новые критерии дифференциальной ЭКГ-диагностики переднего ОИМ и КТ используют нижние отведения: отсутствие депрессии сегмента ST в нижних отведениях, особенно если элевация сегмента ST в отведении II больше, чем в отведении III, говорит в пользу КТ [136].

Описан случай «перевернутой» КТ у молодой женщины с феохромоцитомой, когда в острой стадии заболевания на ЭКГ наблюдалась депрессия сегмента ST в отведениях II, III, aVF и V2-5 с динамикой к высоким положительным зубцам Т в отведениях V2-5 к 14 дню и последующей нормализацией ЭКГ после хирургического лечения [137]. Изначально нормальная или неопределённая ЭКГ отмечается у 15% пациентов с КТ [130].

ЭхоКГ выявляет типичные для КТ изменения: гипокинез или акинез средних и апикальных сегментов ЛЖ, локализованные топически вне распределения какой-либо одной коронарной артерии. Отмечается снижение фракции выброса в острой стадии до 20-49% с последующим повышением до 59-76%, в среднем, к 18 дню заболевания [138].

По данным ЭхоКГ выделяют следующие варианты КТ:

1. classic type (классический) с баллонированием в области верхушки и базальной гиперкинезией, обструкцией выходного тракта ЛЖ, акинезией передней стенки и межжелудочковой перегородки,
2. reverse type (обратный) с гиперкинезией верхушки сердца и акинезией базальных отделов ЛЖ (этот вариант редко описывается в литературе),
3. mid-ventricular type (средний) с баллонообразным расширением и акинезом средних и гиперкинезией базальных и апикальных сегментов,
4. local type (местный) с ограничением в локальной области сегмента, обычно передней стенки [139].

Описаны формы КТ с изменениями в правом желудочке [140], имеющие более серьёзный прогноз [141].

Особенностью КТ является отсутствие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. Лишь около 10% пациентов с КТ имеют незначительные изменения сосудов [142] и максимальная обструкция коронарных артерий не превышает 50-65% [143], в то время как среди пациентов с ОИМ распространённость нормальных коронарных артерий составляет всего 1-12% [144]. При перфузионной томосцинтиграфии миокарда с таллием-201, йодом-123 пентадекановой кислотой и с ^{99m}Tc-тетрофосмином отмечаются необычное «опоясывающее» усиление перфузии и грушевидная, баллонообразная форма полости ЛЖ, в ряде случаев с обратной динамикой после приёма нитроглицерина [145]. Вентрикулография и магнитнорезонансная томография при КТ позволяют обнаружить зоны акинезии и гипокинезии определённых сегментов и оценить выраженность сегментарной дисфункции желудочков [146].

Уровень кардиоспецифичных ферментов (КФК, тропонинов I и Т) увеличен у 90% пациентов с КТ, в том числе у 74-86 % минимально [55]. Повышение кардиомаркёров не соответствует объёму повреждённого миокарда и не сопоставимо с ОИМ с подъёмом сегмента ST. Предполагается, что при уровне тропонина Т больше чем 6 нанограммов/мл и тропонина I больше чем 15 нанограммов/мл, диагноз КТ маловероятен, а более вероятна ИБС, независимо от других полученных данных [139]. Кроме того, при КТ обнаружена прямая корреляция между снижением фракции выброса и тропонином Т, но не с другими сердечными маркерами, и эта корреляция более достоверна, чем при ОКС [147].

Несколько исследований оценивали уровни циркулирующих катехоламинов (норадреналина, адреналина и допамина) в плазме крови при КТ и показали, что почти у 75% пациентов в острой стадии их концентрация была существенно выше, чем при ОИМ или остановке сердца [148] и до 34 раз выше нормальных значений [149]. Поскольку период полураспада адреналина составляет приблизительно 3 минуты, измерение катехоламинов имеет смысл лишь в ранние сроки КТ. Ряд исследователей не получили повышения уровней катехоламинов и кортизола в плазме крови пациентов с КТ и выразили сомнение в практической целесообразности таких анализов. По их данным, КТ характеризуется достоверно более высоким увеличением мозгового натрийуретического пептида (BNP) [150].

У большинства пациентов с КТ отмечается повышение содержания в плазме крови BNP, в десять раз превышающее верхнюю границу нормы [151]. Уровень BNP, как маркера увеличенного конечного диастолического давления в ЛЖ станированного миокарда, часто повышен у пациентов, демонстрирующих остановку сердца. К потенциальным причинам повышения уровня BNP в плазме крови относят сердечную недостаточность, диастолическую дисфункцию ЛЖ, острый коронарный синдром, гипертензию с гипертрофией левого желудочка, заболевания клапанов сердца, фибрилляцию предсердий, а также тромбоэмболию лёгочной артерии, лёгочную гипертензию, сепсис, хроническую обструктивную болезнь лёгких, гипертиреоз. Высокий уровень BNP плазмы крови считается известным маркером плохого прогноза [152].

J.A.Doust et al. проанализировали 19 исследований, опубликованных между 1994 и 2004 гг, касающихся прогностического значения BNP при сердечной недостаточности, и установили, что увеличение уровня BNP на каждые 100 пг/мл увеличивает относительный риск смерти при сердечной недостаточности на 35% [153]. Несмотря на высокий уровень BNP в острой стадии КТ, течение заболевания оставалось стабильным, и это первое описание высокого уровня BNP, связанного с благоприятным прогнозом [154].

По данным эндомикардиальной биопсии и электронной микроскопии, при КТ можно обнаружить структурное повреждение кардиомиоцитов с вакуолизацией, нарушением цитоскелета клеток, деградацией контрактильных белков. В некоторых случаях находят диссеминированный фиброз с инфильтрацией моно-

нуклеарными клетками, фокальный интерстициальный фиброз. С помощью иммуногистохимических методов в острую стадию КТ можно выявить уменьшение количества актина, нарушение структуры дистрофина и коннексина-43, значительную активацию коллагена 1-го типа и фибротические изменения внеклеточного пространства [155].

Течение и прогноз

Осложнения встречаются приблизительно у 20% пациентов с КТ. К ним относят сердечную (левожелудочковую) недостаточность, перикардит, кардиоэмболический инсульт, нарушения ритма и проводимости: синусовую брадикардию или тахикардию, синоатриальную блокаду, атриовентрикулярную блокаду, фибрилляцию предсердий (6-7%), желудочковую тахикардию или фибрилляцию желудочков, удлинение интервала QT и *torsades de pointes*. Желудочковые тахикардии и фибрилляция желудочков осложняют течение КТ в 9% случаев [156]. Наиболее грозными осложнениями являются пристеночное тромбообразование, встречающееся, по некоторым данным, в разные периоды болезни в 8% случаев, кардиогенный шок, остановка сердца, отёк лёгких, истончение и разрыв миокарда и внезапная смерть [51, 156-158].

Описан случай осложнения КТ формированием дефекта межжелудочковой перегородки, закончившийся кардиогенным шоком и смертью пациентки [159]. Пациенты с атипичными формами КТ клинически похожи на классических, однако, существует мнение, что апикальные и неапикальные Эхо-КГ разновидности КТ всё же имеют свои клинические особенности, и в «апикальной» группе пациентов отмечается больший риск сердечных осложнений, включая остановку сердца [160].

Поскольку клиническая картина КТ напоминает ОКС, необходимо проводить дифференциальный диагноз со многими заболеваниями, сопровождающимися кардиалгиями, такими как: стенокардия, ОИМ, расслаивающаяся аневризма грудного отдела аорты, тампонада сердца, кардиогенный шок, кардиомиопатия, миокардит, перикардит, тромбоэмболия лёгочной артерии, кардиогенный отёк лёгких, а также пневмоторакс, спазм пищевода, гастроэзофагеальная рефлюкс-болезнь, синдром Бурхава (Boerhaave Syndrome) при разрыве пищевода.

Несмотря на яркую клиническую и инструментальную симптоматику КТ прогноз при этом заболевании благоприятный. У 95% пациентов наблюдается полное восстановление преходящей дисфункции ЛЖ в течение 4-8 недель [62], при этом у трети больных уже в стационаре, к концу первой недели [161]. Среднее время восстановления составляет приблизительно 2-3 недели [62]. Риск рецидивов оценивается в 2-10% [52, 62]. Смертность от КТ составляет от 1 до 3,2% [8].

Известно, что редкие болезни бывают редко, и, придерживаясь критериев вероятности британского математика преподобного Томаса Байеса (1702-1761), редкое необходимо рассматривать как вариант частого до тех пор, пока не будет доказано иное [162]. Поскольку КТ подражает ОКС и нет достоверных дифференциально-диагностических различий,

пациенты с подозрением на КТ должны лечиться как при ОКС. Скрининговыми исследованиями можно считать ЭКГ, ЭхоКГ, сердечные биомаркёры, BNP. Отсутствие значимой обструкции коронарных артерий; несоответствие площади акинезии зоне, кровоснабжаемой одной коронарной артерией; большая разница между объёмом вовлечённого миокарда и степенью повышения ферментов, а также очень быстрая полная нормализация сократимости миокарда отличают КТ от ОИМ. Основным диагностическим исследованием, позволяющим дифференцировать КТ и ОИМ, является коронароангиография. Однако в реальных практических условиях, не имея возможности проведения дорогостоящих методов исследования, кардиологи стоят перед сложной диагностической дилеммой: ОИМ или КТ.

Лечение

Специальных методов лечения КТ нет. Рекомендуют ингибиторы АПФ или блокаторы рецептора ангиотензина, по крайней мере, до восстановления сократительной функции ЛЖ. С начала заболевания и в долгосрочной перспективе могут быть полезны бета-адреноблокаторы [163]. Значение других стандартных амбулаторных лекарств, таких как статины, аспирин, кальциевые блокаторы, клопидогрель, сомнительно [164]. Пациентам с постоянной дисфункцией ЛЖ показаны мочегонные. Поскольку симпатoadреналовая активация является основной в патогенезе КТ, для лечения и профилактики рецидивов предпочтительна длительная терапия β-адреноблокаторами с α-адренергической активностью (например, карведилол). Тромболизис при КТ не показан, однако, учитывая риск тромбообразования у 5-7% пациентов с КТ, в определённых ситуациях антикоагулянты могут быть назначены.

Другой терапевтической проблемой является кардиогенный шок, не типичный для КТ, но всё-таки осложняющий её течение в 4,2% случаев. Повышение уровня катехоламинов является ведущим в патофизиологии шока при КТ, но адреналин, добутамин, допамин, милринон и норадреналин, увеличивающие цАМФ в клетках миокарда, при КТ приводят к ухудшению состояния [128]. Рекомендованы схемы лечения кардиогенного шока, вызванного КТ, β-адреноблокаторами и неадренергическими инотропами (левоизимедан) [165].

Таким образом, КТ является редким идиопатическим заболеванием, классифицируемым современной кардиологией в рамках приобретённых КМП, в основе которого вследствие гиперкатехоламинемии развивается состояние «оглушённости» определённой части миокарда, дающее инфарктоподобную клиническую, электрокардиографическую и биохимическую картину, но в отличие от ОИМ имеющее благоприятный прогноз.

В нашей стране и в русскоговорящих странах публикации по этому вопросу немногочисленны и выполнены, преимущественно, в жанре обзоров [166-168]. В отечественной медицинской литературе описаны клинические наблюдения КТ у пациентки с артериальной гипертензией и у молодых лиц сердечной недостаточностью [145, 169, 170].

ЛИТЕРАТУРА

1. Maron BJ et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention // *Circulation* 2006; 113: 1807-1816.
2. Sealove BA, Tiyyagura S, Fuster VJ. Takotsubo cardiomyopathy // *Gen Intern Med.* 2008; 23(11): 1904-1908.
3. Sato H, Tateishi H, Uchida T et al. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. // In: Kodama K., Haze K. Hom M, eds. Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure [in Japanese]. Tokyo: Kagakuhyouronsya Co, 1990; 56-64.
4. Kuramoto K., Matsushita S., Muracami M. Acute reversible myocardial infarction after blood transfusion in the aged // *Jpn. Heart J* 1977; 18: 191-201.
5. Fournier C, Boujon B, Herbert JL et al. Coronary spasm and diffuse coronary vasoconstriction responsible for transient left ventricular insufficiency // *Arch Mal Coeur Vaiss* 1991; 84: 995-998.
6. Tsushikashi K., Ueshima K., Uchida T. Transient left ventricular apical ballooning syndrome without coronary artery stenosis; a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction // *J Amer Coll Cardiology* 2001; 38(1): 11-18.
7. Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients // *Heart* 2003; 89: 1027-1031.
8. Gianni M., Dentali F., Grandi A.M. et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review // *Eur. Heart J* 2006; 27: 1523-1529.
9. Cimarelli S, Sauer F, Morel O et al. Transient left ventricular dysfunction syndrome: Patho-physiological bases through nuclear medicine imaging // *Int J Cardiol.* 2009.
10. Khallafi H, Chacko V, Varveralis N, Elmi F. "Broken heart syndrome": catecholamine surge or aborted myocardial infarction? // *J Invasive Cardiol.* 2008; 20(1): 9-13.
11. Pfister R, Erdmann E, Hoppe UC [The Takotsubo syndrome-a psychosomatic cardiac complication?] // *MMW Fortschr Med.* 2007; 149(1-2): 41-43.
12. Kurisu S, Sato H, Kawagoe T et al, Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction // *Am Heart J*, 2002; 143: 448-455.
13. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress // *N Engl J Med* 2005; 352: 539-548.
14. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R et al. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning // *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 737-742.
15. Yilmaz Y. Apical ballooning syndrome: A metabolic form of cardiomyopathy? *Med Sci Monit*, 2008; 14(6): 9-12.
16. Nanda S, Bhatt SP, Dale TH. Tako-tsubo cardiomyopathy: an insight into pathogenesis // *Chest.* 2008; 133(2): 583.
17. Finsterer J, Stollberger C, Sehnaal E et al. Apical ballooning (Takotsubo syndrome) in mitochondrial disorder during mechanical ventilation // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2007; 8: 859-863.
18. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T et al. Myocardial perfusion and fatty acid metabolism in patients with tako-tsubo-like left ventricular dysfunction // *J Am Coll Cardiol* 2003; 41, 743-748.
19. Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M et al. The clinical features of takotsubo cardiomyopathy // *QJM*, 2003; 96: 563-573.
20. McGavock JM, Lingvay I, Zib I et al. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study // *Circulation*, 2007; 116: 1170-1175.
21. Arora S Autonomic imbalance in patients with takotsubo cardiomyopathy: cause or association? *QJM* // 2007; 100(9): 593-594.
22. Cevik C, Nugent K. The role of cardiac autonomic control in the pathogenesis of tako-tsubo cardiomyopathy // *Am Heart J.* 2008; 156(3): 31.
23. Ueyama T, Kawabe T, Hano T et al. Upregulation of heme oxygenase-1 in an animal model of takotsubo cardiomyopathy // *Circ J.* 2009; 73(6): 1141-1146.
24. Buchholz S, Rudan G. Tako-tsubo syndrome on the rise: a review of the current literature // *Postgrad Med J.* 2007; 83(978): 261-264.
25. 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; 72(1): 106-108.
26. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress // *N Engl J Med* 2005; 352: 539-548.
27. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, Poole-Wilson PA and Harding SE Stress (Takotsubo) cardiomyopathy-a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning // *Nature Clinical Practice Cardiovasc Medicine* 2008; 5: 22-29.
28. Kawano H et al. Histological study on the distribution of autonomic nerves in the human heart // *Heart Vessels* 2003; 18: 32-39.
29. Kume T, Kawamoto T, Okura H et al. Local release of catecholamines from the hearts of patients with takotsubo-like left ventricular dysfunction // *Circ J* 2008; 72(1): 106-108.
30. Murphree SS, Saffitz JE. Quantitative autoradiographic delineation of the distribution of beta-adrenergic receptors in canine and feline left ventricular myocardium // *Circ Res* 1987; 60: 568-579.
31. Mori H. et al. Increased responsiveness of left ventricular apical myocardium to adrenergic stimuli // *Cardiovasc Res* 1993; 27: 192-198.
32. Maron B.J. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention // *Circulation* 2006; 113: 1807-1816.
33. 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; 66: 712-713.
34. Ueyama T, Yoshida K, Senba E. Emotional stress induces immediate-early gene expression in rat heart via activation of α - and β -adrenoceptors // *Am J Physiol* 1999; 277: 1553-1561.
35. Dorfman TA, Iskandrian AE. Takotsubo cardiomyopathy: State-of-the-art review // *J Nucl Cardiol*. 2009; 16(1): 122-134.
36. Braunwald E, Kloner RA The stunned myocardium. Prolonged, postischemic ventricular dysfunction // *Circ* 1982; 66: 685-706.
37. Ennezat PV et al. Transient left ventricular basal dysfunction without coronary stenosis in acute cerebral disorders: a novel heart syndrome (inverted Takotsubo) // *Echocardiography* 2005; 22: 599-602.
38. Takizawa M et al. A case of transient left ventricular ballooning with pheochromocytoma, supporting pathogenetic role of catecholamines in stress-induced cardiomyopathy or takotsubo cardiomyopathy // *Int J Cardiol* 2007; 114: 15-17.
39. Sanchez-Recalde A et al. Images in cardiovascular medicine: pheochromocytoma-related cardiomyopathy: inverted Takotsubo contractile pattern // *Circulation* 2006; 113: 738-739.
40. Kassim TA, Clarke DD, Mai VQ et al. Catecholamine-induced cardiomyopathy // *Endocr Pract*. 2008; 14(9): 1137-1149.
41. Nanda S, Bhatt SP, Dale TH Tako-tsubo cardiomyopathy: an insight into pathogenesis // *Chest*. 2008; 133(2): 583.
42. 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; 71(4): 565-573.
43. Davidson L et al. Sex-related differences in resting and stimulated plasma noradrenaline and adrenaline // *Clin Sci (Lond)* 1984; 67: 347-352.
44. Ling S et al. Cellular mechanisms underlying the cardiovascular actions of oestrogens // *Clin Sci (Lond)* 2006; 111: 107-118.
45. Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T et al. Catecholamines and estrogen are involved in the pathogenesis of emotional stress-induced acute heart attack // *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1148: 479-485.
46. Kneale B.J. et al. Gender differences in sensitivity to adrenergic agonists of forearm resistance vasculature // *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1233-1238.
47. Sato A, Yagihara N, Kodama M et al. Takotsubo cardiomyopathy after delivery in an oestrogen-deficient patient // *Int J Cardiol*. 2009 May 1. [Epub ahead of print].
48. Tsushikashi K, Ueshima K, Uchida T. Transient left ventricular apical ballooning syndrome without coronary artery stenosis; a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction // *J. Amer. Coll. Cardiology* 2001; 38(1): 11-18.
49. Hernandez-Pampaloni M, Keng FY, Kudo T et al. Abnormal longitudinal, base-to-apex myocardial perfusion gradient by quantitative blood flow measurements in patients with coronary risk factors // *Circulation* 2001; 104: 527-532.
50. Villareal RP, Achari A, Wilansky S et al. Anteroapical stunning and left ventricular outflow obstruction // *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 79.
51. Chandrasegaram M.D., Celermajer D.S., Wilson N.K. Apical ballooning syndrome complicated by acute severe mitral regurgitation with left ventricular outflow obstruction // *J. Cardiothorac. Surg.* 2007; 2: 14.
52. Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular ballooning syndrome. A systematic review // *J. Cardiology* 2007; 23 - ahead of print.
53. Ito K, Sugihara H, Katoh S et al. Assessment of Takotsubo (apical) cardiomyopathy using 99mTc-tetrofosmin myocardial SPECT-comparison with acute coronary syndrome // *Ann Nucl Med* 2003; 17: 115-122.
54. Bybee KA, Prasad A, Barsness GW, et al. Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome // *Am J Cardiol*. 2004; 94(3): 343-346.
55. Gianni M, Dentali F, Grandi AM et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review // *Eur Heart J* 2006; 27: 1523-1529.
56. Eshtehardi P, Koestner SC, Adorjan P et al. Transient apical ballooning syndrome - clinical characteristics, ballooning pattern, and long-term follow-up in a Swiss population // *Int J Cardiol*. 2008 Jul 1. [Epub ahead of print].
57. Valbusa A, Abbadessa F, Giachero C et al. Long-term follow-up of Tako-Tsubo-like syndrome: a retrospective study of 22 cases // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008; 9(8): 805-809.
58. von Korn H, Yu J, Lotze U et al. Tako-Tsubo-like cardiomyopathy: specific ECG findings, characterization and clinical findings in a European single center // *Cardiology*. 2009; 112(1): 42-48.
59. Dhoble A, Abdelmoneim SS, Bernier M et al. Transient left ventricular apical ballooning and exercise induced hypertension during treadmill exercise testing: is there a common hypersympathetic mechanism? // *Cardiovasc Ultrasound*. 2008; 18(6): 37.
60. Dundon BK, Puri R, Leong DP, Worthley MI Takotsubo cardiomyopathy following lightning strike // *Emerg Med J*. 2008; 25(7): 460-461.
61. Mathew B, Villarreal D. Two unusual cases of takotsubo cardiomyopathy. presenting with sudden cardiac death // *Am J Med Sci*. 2009; 337(6): 473-475.
62. Bybee KA, Prasad A. Stress-related cardiomyopathy syndromes // *Circulation*. 2008; 118: 397-409.
63. Sato M., Fujita S., Saito A. et al. Increased incidence of transient left ventricular apical ballooning after Niigata Prefecture earthquake // *Circ. J* 2006; 70(8): 947-953.
64. Citro R, Previtali M, Bossone E. Tako-tsubo cardiomyopathy and drowning syndrome: is there a link? // *Chest*. 2008; 134(2): 469.
65. Haghi D, Fluechter S, Suselbeck T et al. Takotsubo cardiomyopathy (acute left ventricular apical ballooning syndrome) occurring in the intensive care unit // *Intensive Care Med*. 2006; 32(7): 1069-1074.
66. Fuse K, Fujita T, Ebe K et al. Pneumopericardium: a rare triggering factor for Takotsubo cardiomyopathy // *Intern Med*. 2006; 45(15): 931-932.
67. Geng S, Mullany D, Fraser JF. Takotsubo cardiomyopathy

- thy associated with sepsis due to *Streptococcus pneumoniae* pneumonia // *Crit Care Resusc* 2008; 10(3): 231-234.
68. Radhakrishnan A, Granato JE An association between Takotsubo cardiomyopathy and thyroid storm // *Postgrad Med.* 2009; 121(3): 126-130.
 69. Osuorji I, Williams C, Hessney J et al. Acute stress cardiomyopathy following treatment of status asthmaticus // *South Med J* 2009; 102(3): 301-303.
 70. Arora S, Alfayoumi F, Srinivasan V Transient left ventricular apical ballooning after cocaine use: is catecholamine cardiotoxicity the pathologic link? // *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(6): 829-832.
 71. Wallace D, Gupta A, O'Neill P. Takotsubo syndrome in an elderly woman with blunt trauma // *J Trauma.* 2007; 63(3): 696-699.
 72. Gelow J, Kruer M, Yadav V, Kaul S. Apical ballooning resulting from limbic encephalitis // *Am J Med.* 2009; 122(6): 583-586.
 73. Kato Y, Takeda H, Furuya D et al. [Takotsubo cardiomyopathy and cerebral infarction] // *Rinsho Shinkeigaku.* 2009; 49(4): 158-166.
 74. Yoshimura S, Toyoda K, Ohara T, et al. Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke // *Ann Neurol.* 2008; 64(5): 547-554.
 75. Rahimi AR, Katayama M, Mills J. Cerebral hemorrhage: precipitating event for a tako-tsubo-like cardiomyopathy? // *Clin Cardiol.* 2008; 31(6): 275-280.
 76. Grabowski A, Kilian J, Strank C et al. Takotsubo cardiomyopathy--a rare cause of cardioembolic stroke // *Cerebrovasc Dis.* 2007; 24(1): 146-148.
 77. Das M, Gonsalves S, Saha A et al. Acute subarachnoid haemorrhage as a precipitant for takotsubo cardiomyopathy: a case report and discussion // *Int J Cardiol.* 2009; 132(2): 283-285.
 78. Wakabayashi K, Dohi T, Daida H. Takotsubo cardiomyopathy associated with epilepsy complicated with giant thrombus // *Int J Cardiol.* 2009 Feb 22. [Epub ahead of print].
 79. Legriel S, Bruneel F, Dalle L et al. Recurrent takotsubo cardiomyopathy triggered by convulsive status epilepticus // *Neurocrit Care.* 2008; 9(1): 118-121.
 80. Lemke DM, Hussain SI, Wolfe TJ et al. Takotsubo cardiomyopathy associated with seizures // *Neurocrit Care.* 2008; 9(1): 112-117.
 81. Banuelos PA, Temes R, Lee VH. Neurogenic stunned myocardium associated with reversible posterior leukoencephalopathy syndrome // *Neurocrit Care.* 2008; 9(1): 108-111.
 82. Mitani M, Funakawa I, Jinnai K. [Transient left ventricular apical ballooning, "Takotsubo" cardiomyopathy, in an amyotrophic lateral sclerosis patient on long-term respiratory support] // *Rinsho Shinkeigaku.* 2005; 45(10): 740-743.
 83. Uechi Y, Higa K. Recurrent takotsubo cardiomyopathy within a short span of time in a patient with hereditary motor and sensory neuropathy // *Intern Med.* 2008; 47(18): 1609-1613.
 84. Arai M, Ukigai H, Miyata H. [A case of transient left ventricular ballooning ("Takotsubo"-shaped cardiomyopathy) developed during plasmapheresis for treatment of myasthenic crisis] // *Rinsho Shinkeigaku.* 2004; 44(3): 207-210.
 85. Ohwada R, Hotta M, Kimura H, Takagi S. Ampulla cardiomyopathy after hypoglycemia in tree young female patients with anorexia nervosa // *Intern Med* 2005; 44: 228-233.
 86. Oomura M, Terai T, Sueyoshi K, Shigeno K. Reversible cardiomyopathy as the autonomic involvement of neuroleptic malignant syndrome // *Intern Med.* 2004; 43(12): 1162-1165.
 87. Chandra PA, Golduber G, Chuprun D, Chandra AB. Tako-tsubo cardiomyopathy following electroconvulsive therapy // *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2009; 10(4): 333-335.
 88. Consales G, Campiglia L, Michelagnoli G et al. Acute left ventricular dysfunction due to Tako-tsubo syndrome after induction of general anesthesia // *Minerva Anesthesiol.* 2007; 73(12): 655-658.
 89. Tomcsányi J, Arabadzisz H, Frész T et al. [Reverse Takotsubo syndrome pattern induced by local anaesthesia] // *Orv Hetil.* 2008; 149(50): 2387-2389.
 90. Mizutani K, Okada M. [A case of intraoperative repeated coronary artery spasm with ST-segment depression] // *Masui.* 2002; 51(10): 1114-1116.
 91. Chang KH, Ogawa M, Hanaoka K. "Takotsubo"-shaped cardiomyopathy manifesting as perioperative T-wave inversion // *J Anesth.* 2004; 18(1): 65-66.
 92. Tiwari AK, D'Attellis N. Intraoperative left ventricular apical ballooning: transient Takotsubo cardiomyopathy during orthotopic liver transplantation // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008; 22(3): 442-445.
 93. Punnam SR, Gourineni N, Gupta V. Takotsubo cardiomyopathy in a patient with Addison disease // *Int J Cardiol.* 2009 Feb 12. [Epub ahead of print].
 94. Ukita C, Miyazaki H, Toyoda N et al. Takotsubo cardiomyopathy during acute adrenal crisis due to isolated adrenocorticotropin deficiency // *Intern Med.* 2009; 48(5): 347-352.
 95. Jindal V, Baker ML, Aryangat A et al. Pheochromocytoma: presenting with regular cyclic blood pressure and inverted Takotsubo cardiomyopathy // *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2009; 11(2): 81-86.
 96. Rossor AM, Pearce SH, Adams PC. Left ventricular apical ballooning (takotsubo cardiomyopathy) in thyrotoxicosis // *Thyroid.* 2007; 17(2): 181-182.
 97. Lim T, Murakami H, Hayashi K et al. Takotsubo cardiomyopathy associated with autoimmune polyendocrine syndrome II // *J Cardiol.* 2009; 53(2): 306-310.
 98. Saito Y. Hypoglycemic attack: a rare triggering factor for takotsubo cardiomyopathy // *Intern Med.* 2005; 44(3): 171-172.
 99. Ansari MJ, Prasad A, Pellikka PA, Klarich KW. Takotsubo cardiomyopathy caused by hypoglycemia A unique association with coronary arterial calcification // *Int J Cardiol.* 2009 Feb 20. [Epub ahead of print].
 100. Oe K, Mori K, Otsuji M et al. Takotsubo cardiomyopathy with marked ST-segment elevation and electrical alternans complicated with hyperglycemic hyperosmolar state // *Int Heart J.* 2008; 49(5): 629-635.
 101. Saeki S, Matsuse H, Nakata H et al. [Case of bronchial asthma complicated with Takotsubo cardiomyopathy after frequent epinephrine medication] // *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2006; 44(10): 701-705.
 102. Gangadhar TC, Von der Lohe E, Sawada SG, Helft

- PR. Takotsubo cardiomyopathy in a patient with esophageal cancer: a case report // *J Med Case Reports*. 2008; 2: 379.
103. Barbaro G, Pellicelli A, Barbarini G, Akashi YJ. Takotsubo-like left ventricular dysfunction in an HIV-infected patient // *Curr HIV Res*. 2006; 4(2): 239-241.
104. Lee EJ, Hendriks R, Whelan AP. Takotsubo cardiomyopathy complicated by Dressler's syndrome // *Med J Aust*. 2008; 188(12): 725-727.
105. Miyoshi S, Hara Y, Ogimoto A et al. [Repeated changes of electrocardiogram caused by Takotsubo-type cardiomyopathy: a case with hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy] // *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*. 2005; 42(1): 112-115.
106. Lim BA. Tako Tsubo cardiomyopathy in a patient with antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus (SLE) // *Med J Malaysia*. 2008; 63(2): 146-147.
107. Mahida S, Dalageorgou C, Behr ER Long-QT syndrome and torsades de pointes in a patient with Takotsubo cardiomyopathy: an unusual case // *Europace*. 2009; 11(3): 376-378.
108. Hasdemir C, Yavuzgil O, Simsek E et al. Stress cardiomyopathy (Tako-Tsubo) following radiofrequency ablation in the right ventricular outflow tract // *Europace*. 2008; 10(12):1452-1454.
109. Bahlmann E, Krause K, Häerle T et al. Cardiac arrest and successful resuscitation in a patient with Tako-Tsubo Cardiomyopathy // *Int J Cardiol*. 2008; 130(1): 4-6.
110. Sasaki , Nishioka T, Akima T et al. Association of takotsubo cardiomyopathy and long QT syndrome // *Circ J*. 2006; 70(9): 1220-1222.
111. Saeki S, Matsuse H, Nakata H et al. [Case of bronchial asthma complicated with Takotsubo cardiomyopathy after frequent epinephrine medication] // *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2006; 44(10): 701-705.
112. Skolnick AH, Michelin K, Nayar A et al. Transient apical ballooning syndrome precipitated by dobutamine stress testing // *Ann Intern Med*. 2009; 150(7): 501-502.
113. De Roock S, Beauloye C, De Bauwer I et al. Takotsubo syndrome following nortriptyline overdose // *Clin Toxicol (Phila)*. 2008; 46(5): 475-478.
114. Kim L, Karas M, Wong SC Chemotherapy-induced takotsubo cardiomyopathy // *J Invasive Cardiol*. 2008; 20(12): 338-340.
115. Péricard C, Baudry G, Devaux B, Puechal S, Samain E. [Takotsubo syndrome: a young woman case] // *Ann Fr Anesth Reanim*. 2008; 27(9): 738-741.
116. Biteker M, Duran NE, Civan HA et al. Broken heart syndrome in a 17-year-old girl // *Eur J Pediatr*. 2009 [Epub ahead of print].
117. Von Bergen NH, Lyon JK, Edens RE. Takotsubo-like cardiomyopathy in a 17-year-old male with a pheochromocytoma // *Pediatr Cardiol*. 2009; 30(2): 184-187.
118. Maruyama S, Nomura Y, Fukushige T et al. Suspected takotsubo cardiomyopathy caused by withdrawal of buprenorphine in a child // *Circ J*. 2006; 70(4): 509-511.
119. D'Amato N, Colonna P, Brindicci P et al. Tako-Tsubo syndrome in a pregnant woman // *Eur J Echocardiogr*. 2008; 9(5): 700-703.
120. Brezina P, Isler CM. Takotsubo cardiomyopathy in pregnancy // *Obstet Gynecol*. 2008; 112(2): 450-452.
121. Sato A, Yagihara N, Kodama M et al. Takotsubo cardiomyopathy after delivery in an oestrogen-deficient patient // *Int J Cardiol*. 2009 May 1. [Epub ahead of print].
122. Jayawardena S, Sooriabalan D, Burzyantseva O, Sinapunayagm S. Takotsubo cardiomyopathy in a 68-year old Russian female // *Cases J*. 2008 28; 1(1): 64.
123. Cherian J, Angelis D, Filiberti A, Saperia G. Can takotsubo cardiomyopathy be familial? // *Int J Cardiol*. 2007; 121(1): 74-75.
124. Kumar G, Holmes DR Jr, Prasad A. "Familial" apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy) // *Int J Cardiol*. 2009 Apr 16. [Epub ahead of print].
125. Pezzo SP, Hartlage G, Edwards CM Takotsubo cardiomyopathy presenting with dyspnea // *J Hosp Med*. 2009; 4(3): 200-202.
126. Bahlmann E, Krause K, Häerle T et al. Cardiac arrest and successful resuscitation in a patient with Tako-Tsubo Cardiomyopathy // *Int J Cardiol*. 2008; 130(1): 4-6.
127. Sasaki , Nishioka T, Akima T et al. Association of takotsubo cardiomyopathy and long QT syndrome // *Circ J*. 2006; 70(9): 1220-1222.
128. Abe Y, Tamura A, Kadota J Prolonged cardiogenic shock caused by a high-dose intravenous administration of dopamine in a patient with takotsubo cardiomyopathy // *Int J Cardiol*. 2009 Jan 8. [Epub ahead of print].
129. Kawai S, Kitabatake A, Tomoike H. Guidelines for diagnosis of takotsubo (apical) cardiomyopathy // *Circ J*. 2007; 71(6): 990-992.
130. Merchant EE, Johnson SW, Nguyen P et al. Takotsubo cardiomyopathy: a case series and review of the literature // *West JEM*. 2008; 9: 104-111.
131. Mitchell J.H., Hadden T.B., Wilson J.M. et al. Clinical features of cardiac magnetic resonance imaging in assessing myocardial viability and prognosis in Takotsubo cardiomyopathy // *J. Cardiology* 2007; 100(2): 296-301.
132. Dib C, Asirvatham S, Elesber A et al. Clinical correlates and prognostic significance of electrocardiographic abnormalities in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress-induced cardiomyopathy) // *Am Heart J*. 2009; 157(5): 933-938.
133. Mitsuma W, Kodama M, Ito M et al. Serial electrocardiographic findings in women with Takotsubo cardiomyopathy // *J. Cardiology* 2007; 100(1): 106-109.
134. Inoue M, Shimizu M, Ino H et al. Differentiation between patients with takotsubo cardiomyopathy and those with anterior acute myocardial infarction // *Circ J*. 2005; 69(1): 89-94.
135. Ogura R, Hiasa Y, Takahashi T et al. Specific findings of the standard 12-lead ECG in patients with 'Takotsubo' cardiomyopathy: comparison with the findings of acute anterior myocardial infarction // *Circ J*. 2003; 67(8): 687-690.
136. Jim MH, Chan AO, Tsui PT et al. A new ECG criterion to identify takotsubo cardiomyopathy from anterior myocardial infarction: role of inferior leads // *Heart Vessels*. 2009; 24(2):124-130.
137. Kimura S, Mitsuma W, Ito M et al. Inverted Takotsubo contractile pattern caused by pheochromocytoma with tall upright T-waves, but not typical deep T-wave inversion // *Int J Cardiol*. 2008 Aug 20. [Epub ahead of print].
138. Sealove BA, Tiyyagura S, Fuster V. Takotsubo car-

- diomyopathy // *J Gen Intern Med*. Nov 2008; 23(11): 1904-1908.
139. Ramaraj R, Sorrell VL, Movahed MR. Levels of troponin release can aid in the early exclusion of stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy // *Exp Clin Cardiol*. 2009; 14(1):6-8
 140. Song ZZ, Ma J. Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy // *Eur Heart J*. 2007; 28(8): 1037-1038.
 141. Haghi D, Athanasiadis A, Papavassiliu T et al. Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy // *Eur Heart J*. 2006; 27(20): 2433-2439.
 142. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T et al. Prevalence of incidental coronary artery disease in tako-tsubo cardiomyopathy // *Coron Artery Dis*. 2009; 20(3): 214-218.
 143. Haghi D., Papavassiliu T., Hamm K. et al. Coronary artery disease in takotsubo cardiomyopathy // *Circ. J*. 2007; 71(7): 1092-1094.
 144. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction // *Am Heart J*. 2008; 155(3): 408-417.
 145. Хоригова Е.Н., Артемова Е.В., Нуднов Н.В., Остроумов Е.Н. Диагностика ампульной кардиомиопатии с помощью перфузионной томосцинтиграфии миокарда // *Российский медицинский журнал* 2006; 3: 5-8.
 146. Mitchell JH, Hadden TB., Wilson JM et al. Clinical features of cardiac magnetic resonance imaging in assessing myocardial viability and prognosis in Takotsubo cardiomyopathy // *J. Cardiology* 2007; 100(2): 296-301.
 147. Gorenk B, Kudaiberdieva G, Taraktas M et al. Correlation between left ventricular ejection fraction and cardiac troponin T concentration is more pronounced in patients with nonischemic cardiomyopathy // *J Electrocardiology*. 2007; 40: 75.
 148. Sharkey SW, Lesser JR, Menon M et al. Spectrum and significance of electrocardiographic patterns, troponin levels, and thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with stress (tako-tsubo) cardiomyopathy and comparison to those in patients with ST-elevation anterior wall myocardial infarction // *Am J Cardiol*. 2008; 101(12): 1723-1728.
 149. Wittstein I.S., Thiemann D.R., Lima J.R. et al. Neurohumoral features of stunning due to sudden emotional stress // *New Engl. J. Med*. 2005; 352: 539-548.
 150. Madhavan M, Borlaug BA, Lerman A et al. Stress Hormone and Circulating Biomarker Profile of Apical Ballooning Syndrome (Takotsubo Cardiomyopathy): Insights into the Clinical Significance of BNP and Troponin Levels // *Heart*. 2009 May 24. [Epub ahead of print].
 151. Yoshimura S, Toyoda K, Ohara T et al. Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke // *Ann Neurol*. 2008; 64(5): 547-554.
 152. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with symptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1 // *Eur Heart J* 1999; 20:1799-1807.
 153. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E et al. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure // *Arch Intern Med* 2004; 164: 1978-1984.
 154. Akashi YJ, Musha H, Nakazawa K, Miyake F. Plasma brain natriuretic peptide in takotsubo cardiomyopathy // *QJM*. 2004; 97(9): 599-607.
 155. Nef H.M., Molman H., Kostin S. et al. Takotsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after structural recovery // *Eur. Heart J*. 2007; 28: 2456-2464.
 156. Okada T, Miyata S, Hashimoto K et al. [Takotsubo cardiomyopathy associated with torsades de pointes and long QT interval: a case report] // *J Cardiol*. 2007; 50(1): 83-88.
 157. Haghi D, Papavassiliu T, Heggemann F et al. Incidence and clinical significance of left ventricular thrombus in tako-tsubo cardiomyopathy assessed with echocardiography // *QJM* 2008; 101(5): 381-386.
 158. Akashi YJ, Tejima T, Sakurada H et al. Left ventricular rupture associated with Takotsubo cardiomyopathy // *Mayo Clin Proc*. 2004; 79(6): 821-824.
 159. Sakai K, Ochiai H, Katayama N et al. Ventricular septal perforation in a patient with takotsubo cardiomyopathy // *Circ J*. 2005; 69(3): 365-367.
 160. Jabara R, Gadesam R, Pendyala L et al. Comparison of the clinical characteristics of apical and non-apical variants of "broken heart" (takotsubo) syndrome in the United States // *J Invasive Cardiol*. 2009; 21(5): 216-222.
 161. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States // *Circulation*. 2005; 111:472-479.
 162. Ibanez B, Benezet-Mazuecos J, Navarro F et al. Takotsubo Syndrome: A Bayesian Approach to Interpreting Its Pathogenesis. // *Mayo Clin Proc* 2006; 81(6): 732-735.
 163. 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; 32(5): 339-346.
 164. Fazio G, Pizzuto C, Barbaro G et al., Chronic pharmacological treatment in takotsubo cardiomyopathy // *Int J Cardiol*. 2008; 127(1): 121-123.
 165. Padayachee L Tako-tsubo cardiomyopathy: how stress can mimic acute coronary occlusion // *Med J Aust*. 2008; 188(6): 374-375.
 166. Дупляков Д.В. Шарообразное расширение верхушки левого желудочка или "takotsubo" кардиомиопатия // *Кардиология* 2004; 44(11): 97-99.
 167. Гиляров М.Ю., Сафарова М.С., Сыркин А.Л. Стресс-индуцированная кардиомиопатия (синдром тако-цубо) // *Кардиология в сердечно-сосудистой хирургии* 2008; 2: 69-75.
 168. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Чернюк С.В. Кардиомиопатия такотсубо: определение и современное состояние проблемы // *Украинский медицинский Журнал* 2008; 6 (68).
 169. Шустов С.Б., Барсуков А.В., Pichler М и др. Стресс-индуцированная кардиомиопатия (синдром takotsubo) у пациентки с артериальной гипертензией // *Артериальная гипертензия* 2006; 12: 325-330.
 170. Аронов Д.М. Кардиомиопатия типа tako-tsubo, её происхождение и варианты // *Кардиология* 2008; 10: 51-55.