



Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: понятие, эпидемиология, патогенез.

Часть I

Болдуева С. А., Евдокимов Д. С.

В обзоре представлены современные данные по проблеме кардиомиопатии такоцубо, затронуты основные вопросы эпидемиологии, клинической картины, критериев диагностики, а также общие патофизиологические механизмы развития заболевания.

Ключевые слова: кардиомиопатия такоцубо, эпидемиология, патогенез, патоморфология.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия.

Болдуева С. А.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-1898-084X, Евдокимов Д. С. — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-3107-1691.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): svetlanaboldueva@mail.ru

АР — адренорецепторы, АТФ — аденозинтрифосфат, ГН — гипоталамус-гипофиз-надпочечники, ГМ — головной мозг, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — кардиомиопатия такоцубо, КХ — катехоламины, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, СВР — системная воспалительная реакция, СД — сахарный диабет, СЖК — свободные жирные кислоты, СНС — симпатическая нервная система, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 10.04.2022

Рецензия получена 08.06.2022

Принята к публикации 30.06.2022



Для цитирования: Болдуева С. А., Евдокимов Д. С. Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: понятие, эпидемиология, патогенез. Часть I. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S3):4993. doi:10.15829/1560-4071-2022-4993. EDN BQQYSD

Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: concept, epidemiology, pathogenesis. Part I

Boldueva S. A., Evdokimov D. S.

Up-to-date data on the problem of takotsubo cardiomyopathy, including key issues of epidemiology, clinical presentation, diagnostic criteria, and general pathophysiological mechanisms of the disease is presented in review.

Keywords: takotsubo syndrome, epidemiology, pathogenesis, pathomorphology.

Relationships and Activities: none.

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Boldueva S. A.* ORCID: 0000-0002-1898-084X, Evdokimov D. S. ORCID: 0000-0002-3107-1691.

*Corresponding author: svetlanaboldueva@mail.ru

Received: 10.04.2022 Revision Received: 08.06.2022 Accepted: 30.06.2022

For citation: Boldueva S. A., Evdokimov D. S. Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: concept, epidemiology, pathogenesis. Part I. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(S3):4993. doi:10.15829/1560-4071-2022-4993. EDN BQQYSD

Ключевые моменты

- В обзоре рассмотрена и обобщена новая информация о вопросах эпидемиологии, патогенеза кардиомиопатии такоцубо.
- Результаты последних исследований дополнили информацию об эпидемиологии кардиомиопатии такоцубо.
- В патогенезе заболевания ведущее место отводится катехоламиновому повреждению миокарда, сопровождающемуся микроваскулярными нарушениями, оксидативным стрессом, метаболическими и воспалительными изменениями.
- Получена информация о гистологии миокарда при кардиомиопатии такоцубо.

Key messages

- The review considers and summarizes novel data on epidemiology and pathogenesis of takotsubo cardiomyopathy.
- The results of recent studies have added information about the epidemiology of takotsubo cardiomyopathy.
- Catecholamine-induced myocardial damage, accompanied by microvascular disorders, oxidative stress, metabolic and inflammatory alterations play the key role in the disease pathogenesis.
- Information on myocardial histological sections in takotsubo cardiomyopathy has been obtained.

Кардиомиопатия такоцубо (КТ) в клинической практике встречается все чаще, причем при самой разной патологии, что связано с улучшением диагностики заболевания. И вместе с тем до сих пор этот диагноз устанавливается не всегда, в первую очередь в связи с недостаточной осведомленностью врачей о данном заболевании.

Учитывая имеющийся большой объем информации в настоящее время по проблеме КТ и множество нерешенных вопросов, возникла необходимость проанализировать данные литературы и поделиться собственным опытом диагностики КТ.

КТ представляет собой форму острой и, как правило, обратимой сердечной недостаточности, провоцируемой у большинства пациентов различными стрессорными факторами, протекающей с транзиторной дисфункцией преимущественно левого желудочка (ЛЖ), клинически и электрокардиографически напоминающей острый коронарный синдром.

Целью обзора является анализ современных исследований, касающихся механизмов развития, клинических проявлений, диагностики и лечения КТ, выполненных в последние годы.

Материал и методы

Мы провели систематический поиск в базе данных PubMed по следующим ключевым словам: "stress cardiomyopathy", "cardiomyopathy takotsubo", "broken heart syndrome", "apical ballooning syndrome", "takotsubo syndrome", "transient apical ballooning syndrome" за период с 1 января 2010г по 1 января 2022г. По результатам поиска было проанализировано 170 источников литературы: согласительные документы, мета-анализы, обзоры литературы, статьи, клинические случаи.

В первой части обзора будут изложены вопросы, касающиеся эпидемиологии, критериев диагностики и патогенетических механизмов заболевания. Во второй — клинические проявления, алгоритм обследования и подходы к лечению КТ.

Историческая справка

Впервые термин takotsubo (в переводе с японского "ловушка для ловли осьминога") был введен Sato H, et al. в 1990г, когда был опубликован отчет о пяти случаях КТ, спровоцированного стрессовой ситуацией, самый первый из которых был выявлен в 1983г в городской больнице в Хиросиме [1]. Термин takotsubo был использован в связи с тем, что при этом синдроме во время эхокардиографии (ЭхоКГ) и вентрикулографии у пациентов были выявлены изменения формы ЛЖ в виде горшка, напоминающего ловушку для осьминогов, применяемую в Японии. При этом наблюдалась акинезия верхушки ЛЖ при гиперкинезии базальных сегментов. Учитывая, что все случаи КТ первоначально встречались только

в Японии, было высказано предположение о взаимосвязи КТ с азиатской расой. Однако уже в конце 1990-х гг французскими и американскими группами исследователей были опубликованы собственные клинические случаи КТ [1].

Вместе с тем анализ данных литературы показывает, что, по сути, впервые эта патология была представлена нашим соотечественником профессором Меерсоном Ф.З. в 1984г. Не хотелось бы обсуждать приоритеты, но тем не менее именно этот ученый обобщил имеющуюся к тому времени информацию о катехоламиновом повреждении миокарда у человека, а также результаты собственных экспериментов на животных, и эта болезнь была названа им стрессорной кардиомиопатией. Удивительно, но взгляды ученого на патогенез заболевания практически полностью соответствуют современным представлениям, о чем речь пойдет далее [1, 2].

Эпидемиология

Точная распространенность КТ в настоящее время остается неизвестной. По данным различных регистров заболевание диагностируется у 1,0-2,5% пациентов, госпитализированных с подозрением на острый коронарный синдром [3]. В США на КТ приходится 0,02% госпитализаций [1]. Основную группу больных составляют женщины в период менопаузы, возраст которых, как правило, колеблется в диапазоне 60-70 лет, но в последнее время все чаще заболевание описывается у мужчин в возрасте 50-75 лет [1, 4]. В научной литературе также были представлены случаи заболевания у детей, самый маленький из них — недоношенный ребенок, рожденный на 28-й нед. беременности. В последние годы в связи с появлением международных критериев и алгоритмов диагностики КТ стала диагностироваться чаще. Наиболее значимый рост заболеваемости (в 3-4 раза) был отмечен во время начала пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19), что связывают с психологическим, социальным и экономическим стрессом у населения [5].

Критерии диагностики КТ

В экспертном документе по КТ в 2018г были представлены обновленные международные диагностические критерии заболевания InterTAK [1]:

1. Преходящие признаки дисфункции ЛЖ чаще в области верхушки ЛЖ (апикальная форма) или его других областей. Возможно вовлечение правого желудочка. Региональное нарушение движения стенок обычно выходит за пределы кровоснабжения одной коронарной артерии, реже находится в пределах одной коронарной артерии (фокальный КТ).

2. Предшествующий эмоциональный, физический или комбинированный триггер, однако это условие не обязательно.

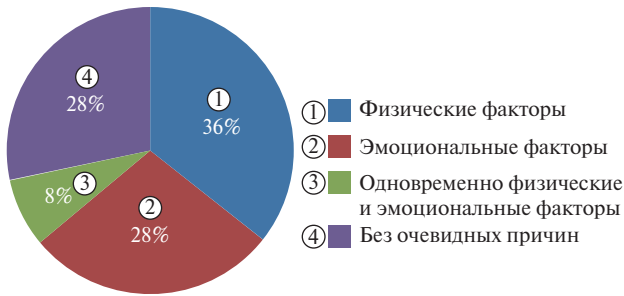


Рис. 1. Частота различных триггерных факторов при КТ (адаптировано из [4]).

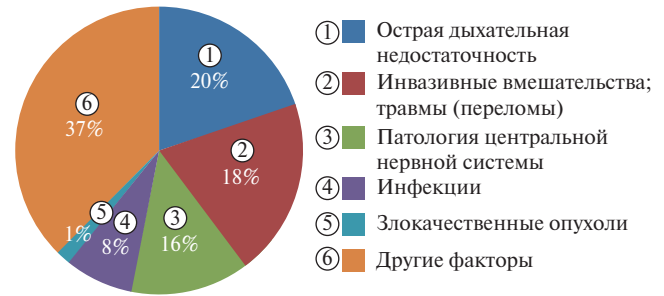


Рис. 2. Встречаемость различных вторичных форм КТ (адаптировано из [4]).

3. Неврологические нарушения (субарахноидальное кровоизлияние, ишемический инсульт и др.), а также феохромоцитома могут быть триггерами КТ.

4. Вновь развившиеся изменения на электрокардиограмме: элевация сегмента ST, депрессия сегмента ST, инверсия зубца Т и удлинение интервала QTc; в редких случаях (5%) изменения на электрокардиограмме отсутствуют.

5. Уровни кардиоспецифических маркеров (тропонин и креатинкиназа МВ) умеренно повышены; типично существенное повышение значений N-концевого промозгового натрийуретического пептида.

6. Обструктивное поражение коронарного русла не исключает КТ.

7. Отсутствие признаков инфекционного миокардита (для исключения миокардита необходимо выполнить магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца).

8. Заболевают преимущественно женщины в постменопаузе.

Как следует из приведенных рекомендаций, в отличие от предыдущих (клиника Мейо (2004, 2008гг), Европейского общества специалистов по сердечной недостаточности (2016г) [6] и других, КТ может возникать не только вследствие эмоционального стресса, но и на фоне обострений соматической патологии (так называемые, физические триггеры), в т.ч. при феохромоцитоме; коронарный атеросклероз не исключает диагноз, а также помимо классического апикального варианта могут наблюдаться другие, о чем речь пойдет далее.

Триггеры КТ.

Первичные и вторичные формы заболевания

Известно, что у большинства пациентов триггером для развития КТ является стресс, возникающий на фоне отрицательных эмоциональных реакций на различные жизненные ситуации: смерть близкого человека, ссоры и разводы, автомобильные и другие катастрофы, природные катаклизмы и т.д. Однако описаны случаи КТ, развивающейся при положительных переживаниях: юбилеи, свадьбы детей и внуков, денежные выигрыши — так называемое «счастлирое сердце» "happy heart". Как уже упоминалось, КТ может возникнуть вследствие воздействия других причин:

соматические заболевания, медицинские вмешательства, применение лекарственных препаратов. Эти триггеры в рекомендациях европейских экспертов названы физическими.

В зависимости от того, какой именно фактор привел к развитию заболевания, КТ разделяется на первичную, когда симптомы обратимой сердечной недостаточности являются причиной обращения за медицинской помощью и, как правило, возникают при воздействии эмоционального стресса, и — вторичную, развивающуюся на фоне воздействия физических триггеров [1, 7]. По данным литературы, в 11-28% случаев не удается установить тот или иной пусковой фактор, вызвавший развитие КТ [1, 4].

Ввиду того, что вторичная КТ наблюдается довольно часто, в 23% случаев среди всех причин [8], и с ней могут встретиться врачи разных специальностей, представляется целесообразным перечислить те основные заболевания и состояния, при которых описана КТ. Это такие медицинские вмешательства и ситуации, как анестезия, хирургические операции, прерывание беременности, выполнение радиочастотной абляции, проведение стресс-тестов, эндоскопические исследования и другие [1]. Следующие лекарственные средства описаны как спровоцировавшие развитие КТ: адреналин, добутамин, эргометрин, химиопрепараты и др. КТ описана при обострении бронхиальной астмы, при пневмониях, тромбоэмболии легочной артерии [1]. По данным литературы, КТ возникала на фоне сепсиса, при сотрясении мозга, желудочно-кишечном кровотечении, обострении воспалительных заболеваний кишечника, онкологических заболеваниях и др. На рисунках 1 и 2 представлена частота различных триггерных факторов при развитии КТ.

С чем связано развитие КТ при соматических заболеваниях? По-видимому, в этих случаях к "катехоламиновой буре" приводит активация автономной нервной системы, имеющей представительство во всех органах и передающей в головной мозг (ГМ) сигналы о произошедшем патологическом событии (рис. 3), а также, безусловно, — психологическая реакция человека на случившееся заболевание, госпитализацию, медицинские вмешательства.

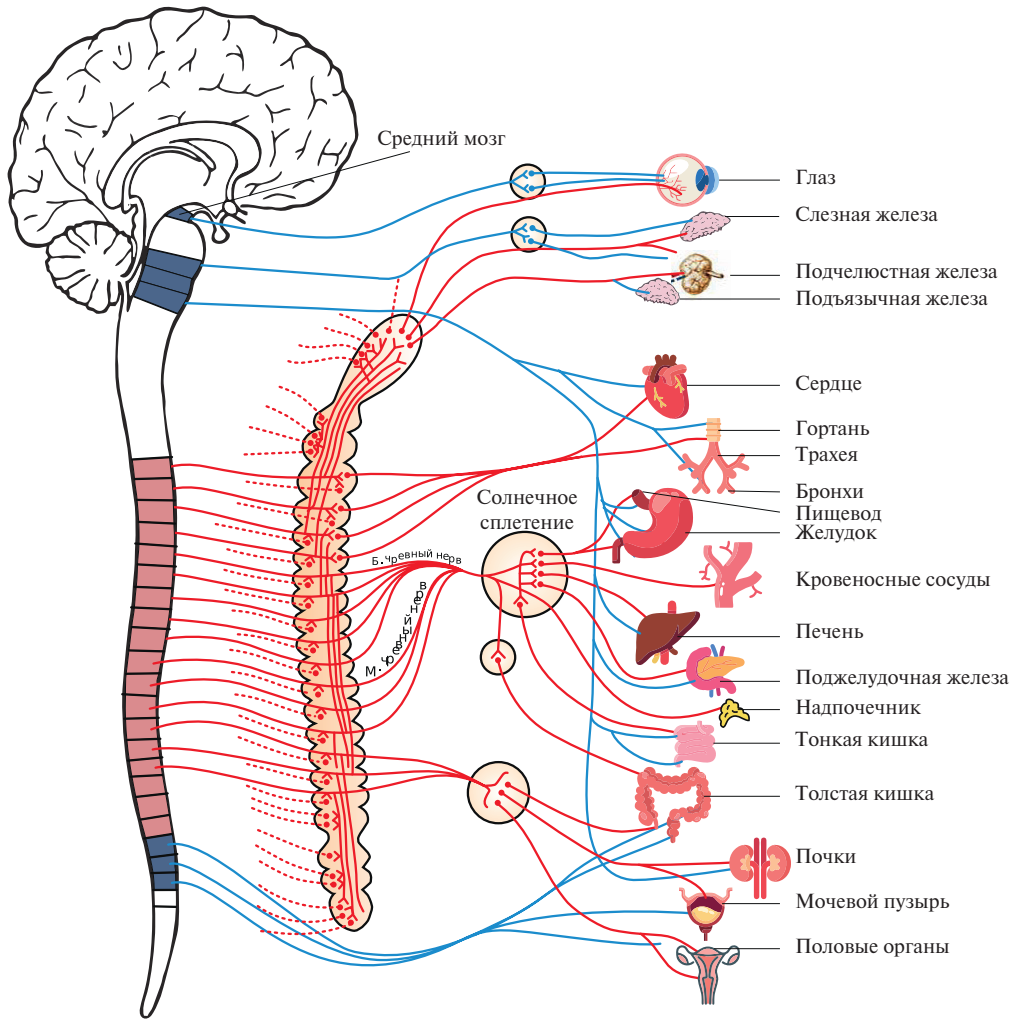


Рис. 3. Вероятные патогенетические механизмы вторичных форм КТ.



Рис. 4. Анатомические варианты КТ (адаптировано из [1]).

Важно отметить, что среди соматических заболеваний лидируют болезни легких. В нашей выборке больных с КТ (60 наблюдений) в 11,7% случаев при вторичной форме триггером являлись заболевания легких (обострения бронхиальной астмы, тромбоэмболия легочной артерии, ковидная пневмония [9, 10]. Это обстоятельство, по-видимому, можно объяснить особенностями сложной иннервации и кровоснабжения легких и их связью с центрами мозга и автономной нервной системой.

Анатомические варианты КТ

По данным ЭхоКГ/вентрикулографии выделяют несколько анатомических вариантов КТ (рис. 4).

Наиболее часто встречается типичная апикальная форма, при которой отмечается циркулярная акинезия миокарда ЛЖ, нередко сопровождающаяся раздутием верхушки (так называемое баллонирование верхушечных сегментов ЛЖ) и гиперкинезия базальных отделов. Несколько реже наблюдается средне-желудочковая форма (гипокинезия средних сегментов ЛЖ, гиперкинезия базальных и апикальных

сегментов), инвертированная или базальная форма (гипокинезия базальных сегментов и гиперкинезия верхушечных сегментов ЛЖ) и — фокальная (локальное нарушение сократимости в любых сегментах с признаками баллонирования). Помимо ЛЖ, у трети пациентов в патологический процесс вовлекается правый желудочек, при этом данная форма считается прогностически более неблагоприятной [1].

Патогенетические механизмы КТ

Патофизиология КТ сложна, механизмы, которые лежат в основе заболевания, до конца не изучены и продолжают исследоваться. Выдвигаются различные теории развития заболевания. Большое внимание уделяется прямому кардиотоксическому действию на миокард избытка катехоламинов (КХ), спазму коронарных микрососудов, вегетативному дисбалансу, оксидативному стрессу, воспалительным и метаболическим нарушениям в миокарде [1, 7]. Остановимся на основных механизмах.

Роль центральной нервной системы в патогенезе заболевания

Роль стресса в развитии КТ очевидна, не случайно это заболевание называется стрессорной кардиомиопатией [1]. Поэтому исследования, касающиеся патогенетической связи "мозг-сердце", появились с момента первых описаний заболевания [11].

Как известно, стресс — это физиологическая реакция организма, опосредованная корковыми и подкорковыми механизмами в ГМ. Лимбическая система, неокортекс, спинной мозг, ретикулярная формация и ствол мозга являются главными анатомическими структурами, участвующими в ответной реакции на стресс [12]. При этом срабатывают две основные нейроэндокринные оси: "голубое пятно-адренормедуллин" и ось "гипоталамус-гипофиз-надпочечники" (ГГН) [7, 12].

Голубое пятно регулирует острую реакцию организма на стресс, поддерживая состояние "бдительности", которое, с одной стороны, способствует адаптации к изменениям окружающей среды, а с другой — может вызывать эмоциональные реакции, такие как напряжение и беспокойство. Активация голубого пятна вызывает секрецию норадреналина хромаффинными клетками мозгового вещества надпочечников, что, в свою очередь, стимулирует ось ГГН [12].

Синтез кортизола в коре надпочечников является результатом активности оси ГГН. Кортизол воздействует на многие ткани, включая ГМ, и совместно с повышенной адренергической активностью способствует синтезу и секреции адреналина и норадреналина в мозговом веществе надпочечников [12].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография ГМ показала, что активность гиппокампа и ствола мозга увеличиваются через 1-4 дня по-

сле дебюта КТ [11]. Эта аномальная активация ГМ снижается со временем, но остается, хоть и в меньшей степени, через 28-39 дней после полного восстановления нормального движения стенки ЛЖ [11]. Напротив, активность вентромедиальной префронтальной коры снижается как в острой, так и в хронической фазах КТ [11].

В последние годы с помощью современных методов исследования появилась новая информация об участии различных отделов мозга в патогенезе КТ. Так, в нескольких работах при выполнении МРТ ГМ выявили существенные структурные различия между пациентами с КТ и здоровой контрольной группой. Они касались лимбической системы, состоящей из островка, миндалин, поясной коры и гиппокампа — структур, активно участвующих в контроле эмоций и вегетативной регуляции сердечной деятельности. У пациентов с КТ обнаружено уменьшение толщины коры в островках, поясной коре, сниженный объем серого вещества миндалин [13, 14].

Недавнее исследование показало нарушение взаимосвязей между структурами ГМ, отвечающими за контроль симпатической и парасимпатической систем у пациентов с КТ в состоянии покоя при выполнении функциональной МРТ [6, 15], другими исследователями этим же методом выявлено уменьшение связей между лимбическими областями мозга у данных больных [13, 14].

Обращает на себя внимание и частота развития КТ у неврологических пациентов. Известно, что заболевание возникает после инсульта, транзиторной ишемической атаки, эпилептических приступов, субарахноидальных аневризмах [1]. Согласно данным литературы, ~50% пациентов с КТ страдают острым или хроническим неврологическим или психиатрическим заболеванием, самым распространенным из которых является депрессия [6, 16]. Как известно, у пациентов с депрессивными расстройствами наблюдается нарушение обратного захвата нейронами норадреналина из синаптической щели [14, 17]. Это, в свою очередь, способствует длительной стимуляции симпатической нервной системы (СНС) и при возникновении стрессорной ситуации может приводить к сократительной дисфункции ЛЖ [18].

Роль КХ в развитии КТ

Поскольку роль стресса, как провоцирующего фактора, рассматривалась с первых описаний КТ, массивный выброс КХ изначально считался одним из главных патогенетических механизмов заболевания. В 2003г впервые описан повышенный уровень норадреналина в сыворотке крови у пациентов с КТ [19]. Похожие результаты опубликованы в 2005г, продемонстрировав более высокий уровень КХ и связанных со стрессом нейропептидов у пациентов с КТ

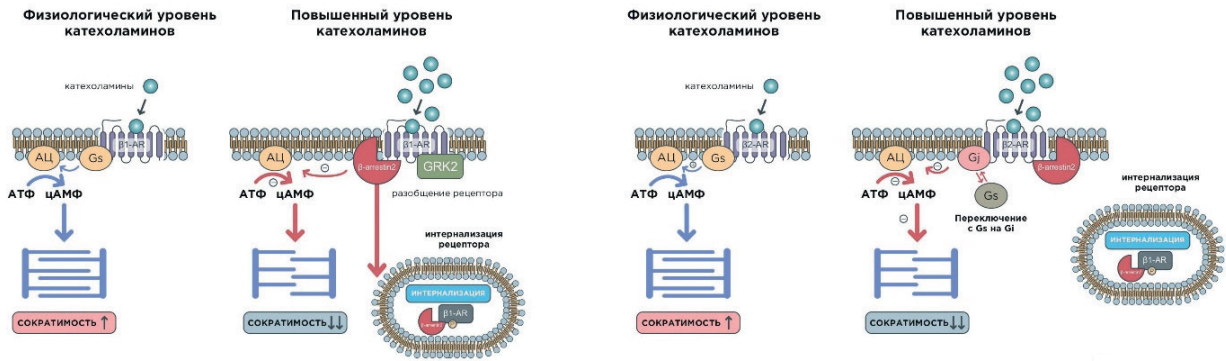


Рис. 5. Механизмы нарушения сократимости миокарда при КТ (адаптировано из [20]).

Сокращения: АЦ — аденилатциклаза, АТФ — аденозинтрифосфат, цАМФ — циклический аденозинмонофосфат.

по сравнению с больными с инфарктом миокарда (ИМ) [1]. На основании этих данных авторы сделали вывод, что КТ вызвана стресс-индуцированной "катехоламиновой бурей". Однако последующие работы дали противоречивые результаты [6], поэтому дискуссия об уровне циркулирующих КХ у больных КТ продолжается. Вместе с тем местные влияния КХ на миокард признаются практически всеми исследователями.

Как указывалось, патогенез КХ — повреждения миокарда в свое время был описан профессором Меерсоном Ф. З., который объяснял возникающие патологические изменения в миокарде при стрессовых ситуациях нарушениями метаболизма глюкозы и свободных жирных кислот (СЖК), активацией перекисного окисления липидов, повреждением мембран кардиомиоцита и саркоплазматического ретикулума, ответственных за транспорт Ca^{2+} , избыток которого в сочетании с избытком СЖК приводит к разобщению процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях и снижению содержания аденозинтрифосфата (АТФ), активации миофибриллярных протеаз и митохондриальных фосфолипаз. В результате данных метаболических изменений возникают контрактуры и некробиоз отдельных групп кардиомиоцитов, а также в целом выраженные нарушения сокращения и расслабления миокарда [2]. По сути, это — ключевые механизмы повреждения миокарда при КТ, которые с развитием современных методов диагностики только уточняются.

Так, в начале 2000-х гг был описан механизм десенситизации $\beta_{1,2}$ -адренорецепторов ($\beta_{1,2}$ -АР), возникающий в ответ на избыточную продукцию КХ, заключающийся в переключении регуляторного G-белка со стимулирующего подтипа (Gs) на ингибирующий (Gi), что приводит к снижению сократимости миокарда, в то же время обеспечивая защиту кардиомиоцитов от токсического влияния КХ. При избытке КХ также образуется особый бе-

лок бета-аррестин-2 (β -arrestin-2), который связывается с активированными $\beta_{1,2}$ -АР, предотвращая их стимуляцию и блокируя клеточную передачу сигналов, а также удаляет эти рецепторы с поверхности клетки (процесс интернализации рецепторов) (рис. 5) [21, 22].

В 2018г японскими исследователями была подтверждена связь нарушения сократимости ЛЖ при КТ с десенситизацией $\beta_{1,2}$ -АР в ответ на повышенный уровень КХ. Ценность этой работы заключается в том, что выводы были подтверждены гистологическими методами с применением иммуногистохимического анализа у пациентов с КТ в сравнении с лицами без патологии миокарда и больными с другими формами кардиомиопатии. Причем было показано, что для β_1 -АР в ответ на КХ-токсичность характерно взаимодействие с белками β -аррестинами-2, а для β_2 -АР — переключение связывающего G-белка с Gs на Gi [23]. В результате десенситизации $\beta_{1,2}$ -АР, по мнению исследователей, возникает феномен "оглушенного (станнирующего) миокарда". Этот термин при КТ используют многие авторы. Однако следует заметить, что термин "станнирование миокарда", впервые предложенный Heuntdickx GR и в последующем использованный Braunwald E, подразумевает под собой обратимую дисфункцию миокарда, возникающую вследствие ишемии и реперфузии [24]. Поэтому, применительно к КХ-механизму, вероятно, лучше использовать термин — повреждение миокарда. Вместе с тем нарушения перфузии/реперфузия миокарда в качестве пусковых механизмов снижения его сократимости при КТ также широко обсуждаются, о чем речь пойдет далее.

Важным звеном внутриклеточных нарушений при КТ является перегрузка кардиомиоцитов Ca^{2+} . В последние годы уточнены механизмы влияния КХ на кальций-регуляторную систему кардиомиоцитов. Согласно исследованиям 2020г было показано, что КХ при повышенном их уровне, стимулируя β -АР,



Рис. 6. Механизмы катехоламинового повреждения миокарда при КТ.

подавляют экспрессию генов, кодирующих кальций-регуляторный белок (SERCA2a), в результате чего снижается его сродство с Ca^{2+} [16] и последний накапливается в цитозоле и саркоплазматическом ретикулуме. Возникающий избыток Ca^{2+} в кардиомиоците вызывает митохондриальную дисфункцию: отек, открытие мегпоры митохондрий и в конечном итоге — к истощению запасов энергии в кардиомиоцитах. В результате возникает апоптоз кардиомиоцитов, при нарастающих нарушениях — некроз с фиброзом, сократительная дисфункция миокарда [25, 26].

Кроме того, перегрузка кардиомиоцитов Ca^{2+} также возникает вследствие повреждения сарколеммы митохондрий и саркоплазматического ретикулума продуктами окисления КХ — адренохромами, которые являются важным источником активных форм кислорода, вызывающих оксидативный стресс, при котором вследствие активации перекисного окисления липидов повышается концентрация СЖК, блокируются белки дыхательной цепи митохондрий и цикла Кребса, что приводит к снижению синтеза АТФ [26, 27].

В последние годы описан еще один вариант оксидативного стресса при КТ — нитрозативный стресс. Образующиеся при стрессовых воздействиях КХ стимулируют эндотелиальную NO-синтазу и тем самым продукцию свободного радикала оксида азота (NO^{\cdot}) — активного вазодилатора и регулятора ряда внутриклеточных процессов. Одновременно имеет место активация продукции еще одной активной формы кислорода — супероксид-анион радикала ($\text{O}_2^{\cdot-}$). Оба радикала очень быстро, практически с диффузионной скоростью, образуют пероксинитрит (ONOO^{\cdot}), очень сильный окислитель, который

легко проникает через клеточные мембраны по анионным каналам в клеточные компартменты, активно окисляет липидные структуры, повреждает молекулы ДНК, модифицирует белки. При этом пероксинитрит не только запускает процессы окислительные повреждения белков, но, как активный нитрующий фактор, обуславливает введение нитрогрупп в тирозиновые фрагменты белков, что провоцирует так называемый нитрозативный стресс [28]. Развитие последнего приводит к изменению гомеостаза кальция в митохондриях, нарушению функции митохондрий, истощению АТФ, приводит к развитию воспаления в миокарде [29]. Пероксинитрит в низких и средних концентрациях способен запускать апоптотическую программу клеточной смерти, в то время как высокие концентрации пероксинитрита вызывают гибель клеток по некротическому пути [30].

Ряд авторов считают, что нитрозативный стресс имеет решающее значение в развитии КТ [31]. Для доказательства данной гипотезы Surikow SY, et al. провели эксперимент со стареющими самками крыс. Животным вводился изопротеренол, обладающий β -адреностимулирующим эффектом и способствующий активации эндотелиальной NO-синтазы. После введения изопротеренола (5 мг/кг внутривенно) 11 из 28 крыс внезапно погибли в течение 2 ч, а у 17 выживших крыс изучены результаты ЭхоКГ, выполнен иммуногистохимический анализ миокарда. Было показано, что у крыс на фоне изопротеренола развивались КТ-подобные ЭхоКГ изменения, которые сопровождались избыточным миокардиальным накоплением пероксинитрита. Кроме этого, в миокарде крыс обнаружива-

лись воспалительные макрофагальные инфильтраты, клетки которых экспрессировали CD68+ [31]. Таким образом, в экспериментальной модели была подтверждена роль нитросативного стресса в патогенезе КТ, заключающаяся в развитии метаболических нарушений и энергетического дефицита в миокарде, а также модуляции воспалительных изменений.

Наконец, КХ непосредственно влияют на метаболические пути, стимулируя аэробный гликолиз, гликогенолиз, кетогенез, повышают использование экзогенных энергетических субстратов, особенно СЖК, запуская вышеописанный каскад внутриклеточных процессов [27, 32].

Таким образом, патологические эффекты избытка КХ при КТ многообразны и заключаются не только в их воздействии на β -рецепторный аппарат кардиомиоцитов, но и в развитии оксидативного и нитросативного стресса, воспалительных изменений и нарушения внутриклеточных метаболических процессов, приводящих к дефициту энергии в кардиомиоците и в результате — снижению сократимости миокарда (рис. 6).

Эпикардальный и микрососудистый спазм при КТ

Эпикардальный спазм, возникающий вследствие гиперактивности СНС, и последующая реперфузия миокарда были предложены в качестве возможного механизма, лежащего в основе КТ на заре изучения патогенеза данного заболевания [1]. Несколько авторов описали и спонтанный, и спровоцированный ацетилхолином вазоспазм у пациентов с КТ [1, 6, 33]. Однако аномалии движения стенок ЛЖ при КТ обычно не соответствуют бассейну кровоснабжения одной коронарной артерии, и поэтому маловероятно, что спазм одной артерии является причиной КТ [1]. Можно предположить содружественный спазм нескольких коронарных артерий, но тогда непонятно, почему в одном бассейне возникает акинезия, а в другом — гиперкинезия, кроме того, вряд ли такие распространенные нарушения перфузии миокарда были бы обратимыми. Более того, не все исследователи в дальнейшем подтвердили наличие спазма коронарных артерий при КТ [1, 7]. Поэтому данная причина заболевания в настоящее время, как правило, рассматривается в историческом аспекте.

А вот генерализованный спазм микрососудов, артериол и преартериол, рядом исследователей рассматривается как ключевой механизм развития КТ [6, 7]. В ответ на стресс у пациентов с КТ возникает чрезмерная симпатическая активность, локальный выброс КХ в миокарде, стимуляция α 1,2-АР, повышается концентрация эндотелина-1 в плазме, что приводит к острой микрососудистой вазоконстрикции, ишемии, последующей реперфузии и "оглушению миокарда" [1, 6, 34].

Как известно, основным механизмом постишемической сократительной дисфункции является образование цитотоксичных свободных радикалов, которые выделяются при повторном поступлении кислорода в ранее ишемизированный миокард в момент реперфузии, перегрузка кардиомиоцитов кальцием, повреждение митохондрий и нарушение образования энергии в кардиомиоцитах [25, 35].

Микроваскулярная дисфункция в остром периоде КТ была выявлена при помощи неинвазивных и инвазивных диагностических методик. По данным литературы, в острой фазе КТ у пациентов наблюдалось снижение резерва коронарного кровотока, измеренного с помощью трансоракальной доплерографии или позитронно-эмиссионной томографии-сканирования [7], при этом внутривенное введение аденозина временно улучшало перфузию миокарда, а на фоне выполнения холодовой пробы, либо при интракоронарном введении ацетилхолина перфузия ЛЖ ухудшалась [7, 33]. Также нередко сообщается о феномене "замедленного кровотока" по данным коронарографии у больных с КТ, что характерно для микроваскулярной дисфункции, при этом наблюдается спонтанное восстановление кровотока при повторном исследовании через 1 мес. [36]. Подтверждают роль микроциркуляторных нарушений данные биопсии миокарда у пациентов с КТ, которые продемонстрировали индуцированный КХ апоптоз эндотелиальных клеток микрососудов [7].

Гипотеза об участии микрососудистых нарушений при КТ согласуется с данными о том, что патология КТ имеет общие черты с микрососудистой стенокардией, в основе которой, как известно, также лежит микроваскулярная дисфункция и нарушения перфузии миокарда. Как и КТ, микроваскулярная стенокардия часто встречается у женщин в постменопаузе, нередко болевой синдром возникает на фоне отрицательных эмоций; пациентки при той и другой патологии характеризуются тревожными личностными особенностями, у них часто отсутствуют обструктивные изменения коронарных артерий. В литературе высказывается точка зрения, что КТ может являться острой формой микрососудистой стенокардии [7, 36].

В нашей клинической практике был случай развития КТ у пациентки 73 лет с подтвержденной при помощи позитронно-эмиссионной томографии микрососудистой стенокардией в анамнезе [37].

КТ и воспаление

Процесс хронического субклинического воспаления при КТ вызывает растущий интерес в последние годы, т.к. уже имеющийся объем фактических данных свидетельствует об особой значимости системной воспалительной реакции (СВР) у пациентов с КТ как в краткосрочной, так и в долгосрочной пер-

спективе [38]. СВР была обнаружена у значительной части пациентов с КТ и заключалась в повышении уровня лейкоцитов, С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов [7, 39, 40]. При этом выраженность СВР ассоциировалась с более значительным повреждением миокарда и неблагоприятным исходом в острой фазе [39]. Длительное наблюдение за пациентами на протяжении 2 лет показало, что СВР оставалась независимым фактором смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [39].

В недавнем многоцентровом исследовании выполнили проспективную оценку значения СВР у больных КТ, используя МРТ сердца с инфузией суперпарамагнитных частиц оксида железа (USPIO) в острой фазе заболевания и через 5 мес. [40]. Была выявлена опосредованная макрофагами клеточная воспалительная реакция в миокарде на фоне его отека. Кроме того, наблюдались повышенные уровни провоспалительных цитокинов-хемокин СХС лиганд 1 (СХС chemokine ligand 1) (является хемоаттрактантом для нейтрофилов, Т-лимфоцитов и моноцитов), IL-6 и IL-8 [40]. Через 5 мес. усиления захвата USPIO больше не находили, повышенные уровни IL-6 сохранялись, что указывало на присутствие хронического воспалительного процесса [40].

Для определения воспалительных изменений при КТ использовали хорошо зарекомендовавшую себя экспериментальную модель индуцированной стрессом КТ (инъекции изопrenalина) у самок крыс Sprague Dawley, показав раннюю инфильтрацию миокарда нейтрофилами с последующим присоединением субпопуляции провоспалительных макрофагов [41]. Важно отметить, что и в этой работе было обнаружено повышение только провоспалительных макрофагов — M1 [41].

Эстрогены и КТ

Еще один ключ к пониманию патогенеза КТ — разительное гендерное преобладание: 90% пациентов — женщины, из них 80% — в постменопаузе. Эти факты не оставляют сомнений в том, что снижение эстрогенов может predisполагать к развитию КТ [1, 6, 7]. Действительно, женщины старше 55 лет имеют почти пятикратный риск развития КТ по сравнению с женщинами моложе 55 лет [1]. Эстрогены защищают кардиомиоциты от индуцированной изадринном продукции КХ [29]. Известно, что снижение уровня эстрогенов ослабляет вагусные влияния в вегетативном центре гипоталамуса, что увеличивает реактивность СНС при ее активации [30]. Эстрогены воздействуют на тонус сосудов, уменьшая вазоконстрикцию, в т.ч. на уровне артериол миокарда за счет образования эндотелиальной NO-синтазы [1, 6, 12]. Доказано, что эстрогены снижают болевую чувствительность, влияя на ноцицептивные центры ГМ [42]. Наконец, в менопаузе у женщин повышается плотность β 1-АР и меняется соотношение β 1- и β 2-АР

в миокарде, а также повышается чувствительность α 1-АР к КХ [43, 44].

В экспериментах на животных было показано, что заместительная гормональная терапия защищает от КТ [45]. Вместе с тем более поздние небольшие ретроспективные исследования не показали, что заместительная гормональная терапия предупреждает развитие КТ у женщин в постменопаузе [45]. Отсутствуют также данные, указывающие на корреляции между уровнем эстрогенов и развитием КТ [46]. В то же время вряд ли следует ожидать таких прямых корреляций, т.к. в период менопаузы количество и качественный состав эстрогенов закономерно изменяется у всех женщин, скорее, речь должна идти о недостаточности компенсаторных механизмов в ответ на стресс у женщин в период менопаузы и, возможно, о генетической предрасположенности к заболеванию.

Генетическая предрасположенность

Мысль о генетической предрасположенности к КТ также не оставляет исследователей в покое, т.к. несмотря на частоту развития данного заболевания у женщин в менопаузе, встречаемость КТ в этой популяции женщин в целом все-таки относительно невелика. Сообщалось, что КТ возникает у близких родственников, однако модель менделевского наследования у нескольких поколений для КТ не была описана [1, 6]. Вероятно, генетическая предрасположенность имеет полигенную природу и реализуется путем разных механизмов. Так, описана связь между фенотипом КТ и полиморфизмом гена β 1-АР [1]. Были получены результаты, касающиеся функционального полиморфизма генов α 1-, β 1-, β 2-АР и эстрогеновых рецепторов [1, 7]. Так, известно, что полиморфизм *GRK541L* усиливает десенситизацию β -АР, и на трансгенных мышах было продемонстрировано, что вариант *GRK5 L4I* вызывает отрицательный инотропный эффект в условиях КХ стимуляции [1, 6].

Таким образом, вопросы генетической предрасположенности при данной патологии требуют дальнейшего изучения.

Другие факторы, ассоциированные с КТ

Нарушение функции щитовидной железы нередко наблюдается у пациентов с КТ. В нескольких работах описаны случаи заболевания, развившегося на фоне тиреотоксикоза [47, 48]. Было выявлено, что при КТ у 37,5% пациентов встречается повышенный уровень тиреоидных гормонов [49]. Высказывается мнение о сложном влиянии центральных и периферических КХ на гомеостаз щитовидной железы и ее стресс-зависимую эндокринную реакцию [49]. В нашей выборке больных с КТ нарушения тиреоидного статуса выявлялись в 13,3% случаев.

Интересны данные литературы, касающиеся сахарного диабета (СД) при КТ. В ряде крупных исследований было показано, что распространенность

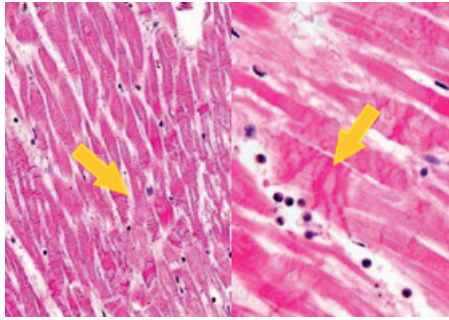


Рис. 7. "Contraction band necrosis" в миокарде при КТ (указан стрелками).

СД у пациентов с КТ ниже, чем в общей популяции. Так, по результатам американского национального исследования здоровья и питания (NHANES) было выявлено, что у 33894 пациентов с КТ (88,9% женщин) встречаемость СД была достоверно ниже по сравнению с общей популяцией (16,8% и 27%, соответственно) [12, 50]. Этот феномен объяснялся наличием у больных СД автономной нейропатии, которая ослабляет взаимосвязи мозга и сердца, таким образом, охраняя миокард от последствий катехоламинового шторма.

Вместе с тем по некоторым данным у больных с КТ, имеющих СД, было больше внутрибольничных осложнений [51] и повышена долгосрочная смертность (медиана наблюдения = 27,5 мес.) [52]. Но по результатам другого исследования с участием 12255 пациентов с КТ, внутрибольничная смертность не отличалась между пациентами с СД и без него, но при этом у пациентов с СД частота повторных госпитализаций в течение 90 дней была выше [53]. Таким образом, вопросы влияния СД на риск возникновения и течение заболевания требуют уточнения.

Гистологические изменения в миокарде при КТ

Морфологические исследования миокарда у больных с КТ немногочисленны. При изучении аутопсийного материала обнаруживался выраженный интерстициальный отек миокарда с мукоидным компонентом и нерезко выраженной лимфомакрофагальной инфильтрацией стромы очагового или диффузного характера, редко — небольшие субэндокардиальные кровоизлияния [41, 54]. Признаки очагового некроза миокарда, как правило, отсутствуют [55], но наблюдается усиление фиброзных процессов в миокарде [12].

В кардиомиоцитах умерших отмечены также контрактуры кардиомиоцитов с участками некроза и воспалительной инфильтрации в виде поясков ("contraction band necrosis") (рис. 7), что характерно для прямого токсического воздействия норадреналина на сердечную мышцу [1].

Как уже указывалось ранее, атеросклеротические изменения коронарных артерий (но без тромбоза) не

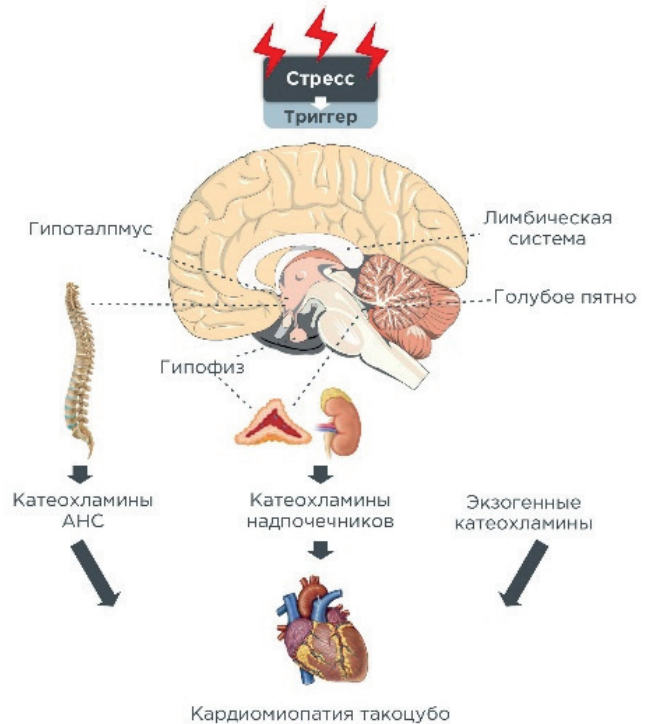


Рис. 8. Патогенез КТ (адаптировано из [12]).

Сокращение: АНС — автономная нервная система.

исключают развития КТ. В литературе приводится описание клинического наблюдения, когда КТ у пациента развилась на фоне острого ИМ, при этом авторами ИМ был расценен как стрессовый фактор для возникновения КТ [56]. В нашей практике имеется наблюдение, при котором на фоне инфекции COVID-19 у пациентки развилась типичная КТ (апикальный вариант), а на 7 день заболевания при нарастании признаков интоксикации и воспалительных изменений — нижний ИМ 2 типа; через сутки больная умерла [10].

Заключение

Схематично патогенез КТ представлен на рисунке 8. Эмоциональный или физический стресс, активируя СНС на разных уровнях (корковые и подкорковые центры мозга, автономная нервная система, ГН система), приводят к чрезмерному выбросу КХ, которые, воздействуя на сердце, вызывают нарушение сократимости миокарда, опосредованное реакцией рецепторного аппарата кардиомиоцитов, а также — сосудистыми, воспалительными и метаболическими нарушениями. Тот факт, что сократимость миокарда при данной патологии довольно быстро восстанавливается, подтверждает гипотезу о ведущем значении метаболических и воспалительных нарушений, а не ишемии миокарда. Если последняя и имеет место, то, вероятно, возникает вследствие микрососудистых нарушений, кратковременна и сопровождается быстрой реперфузией. Заболевание развивается, по-

видимому, у предрасположенных людей, имеющих несовершенную реакцию на психологический и гуморальный стрессы.

Однако следует подчеркнуть, что все указанные механизмы требуют дальнейшего исследования и подтверждения. Представляется, что полученные данные о процессах нарушения и восстановления сократительной функции миокарда при КТ помогут открыть пути к лечению не только больных с данной

патологией, но также пациентов при других формах острой сердечной недостаточности.

Во второй части обзора будут обсуждаться вопросы, касающиеся клинической картины, алгоритма диагностики и подходов к лечению КТ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur. Heart J.* 2018;39:2032-46. doi:10.1093/eurheartj/ehy076.
- Meyerson FZ. Pathogenesis and prevention of stress and ischemic heart damage. *M.: Medicine*, 1984. p. 269. (In Russ.) Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина, 1984. p.269.
- Amin HZ, Amin LZ, Pradipta A. Takotsubo Cardiomyopathy: A Brief Review. *J Med Life.* 2020;13(1):3-7. doi:10.25122/jml-2018-0067.
- Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 2015;373:929-38. doi:10.1056/NEJMoa1406761.
- Jabri A, Kalra A, Kumar A, et al. Incidence of Stress Cardiomyopathy During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Netw Open.* 2020;3(7):e2014780. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.14780.
- Napp LC, Bauersachs J. Takotsubo syndrome: between evidence, myths, and misunderstandings. *Herz.* 2020;45(3):252-66. doi:10.1007/s00059-020-04906-2.
- Rawish E, Stiermaier T, Santoro F, et al. Current Knowledge and Future Challenges in Takotsubo Syndrome: Part 1-Pathophysiology and Diagnosis. *J Clin Med.* 2021;10(3):479. doi:10.3390/jcm10030479.
- Citro R, Radano I, Parodi G, et al. Long-term outcome in patients with Takotsubo syndrome presenting with severely reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):781-9. doi:10.1002/ejhf.1373.
- Boldueva SA, Tretyakova NS, Shvetc NS, Feoktistova VS. Secondary form of Takotsubo syndrome, developed on pulmonary embolism. *Kardiologiya.* 2018;(3S):64-8. (In Russ.) Болдуева С.А., Третьякова Н.С., Швец Н.С., Феоктистова В.С. Развитие синдрома такоубо в период госпитализации по поводу тромбоза легочной артерии: клиническое наблюдение. *Кардиология.* 2018;58(3S):64-8. doi:10.18087/cardio.2452.
- Maznev DS, Boldueva SA, Zadvoriev SF, et al. Takotsubo syndrome combined with myocardial infarction type 2 in an elderly patient with coronavirus infection. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2021;24(11):80-6. (In Russ.) Мазнев Д.С., Болдуева С.А., Задворьев С.Ф. и др. Синдром такоубо в сочетании с инфарктом миокарда 2-го типа у пациентки пожилого возраста с коронавирусной инфекцией. *Профилактическая медицина.* 2021;24(11):80-6. doi:10.17116/profmed20212411180.
- Suzuki H, Matsumoto Y, Kaneta T, et al. Evidence for brain activation in patients with takotsubo cardiomyopathy. *Circ J.* 2014;78(1):256-8. doi:10.1253/circj.cj-13-1276.
- Wang X, Pei J, Hu X. The Brain-Heart Connection in Takotsubo Syndrome: The Central Nervous System, Sympathetic Nervous System, and Catecholamine Overload. *Cardiol Res Pract.* 2020;4150291. doi:10.1155/2020/4150291.
- Hiestand T, Hänggi J, Klein C, et al. Takotsubo Syndrome Associated With Structural Brain Alterations of the Limbic System. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(7):809-11. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.022.
- Klein C, Hiestand T, Ghadri JR, et al. Takotsubo Syndrome - Predictable from brain imaging data. *Sci Rep.* 2017;7(1):5434. doi:10.1038/s41598-017-05592-7.
- Templin C, Hänggi J, Klein C, et al. Altered limbic and autonomic processing supports brain-heart axis in Takotsubo syndrome. *Eur Heart J.* 2019;40(15):1183-7. doi:10.1093/eurheartj/ehz068.
- Summers MR, Lennon RJ, Prasad A. Pre-morbid psychiatric and cardiovascular diseases in apical ballooning syndrome (takotsubo/stress-induced cardiomyopathy): potential predisposing factors? *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(7):700-1. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.031.
- Barton DA, Dawood T, Lambert EA, et al. Sympathetic activity in major depressive disorder: identifying those at increased cardiac risk? *J Hypertens.* 2007;25:2117-24. doi:10.1097/HJH.0b013e32829baae7.
- Sciagrà R, Parodi G, Del Pace S, et al. Abnormal response to mental stress in patients with Takotsubo cardiomyopathy detected by gated single photon emission computed tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(4):765-72. doi:10.1007/s00259-009-1362-z.
- Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, et al. The clinical features of takotsubo cardiomyopathy. *QJM.* 2003;96(8):563-73. doi:10.1093/qjmed/hcg096.
- Okura H. Update of takotsubo syndrome in the era of COVID-19. *J Cardiol.* 2021;77(4):361-9. doi:10.1016/j.jicc.2020.10.004.
- Paur H, Wright PT, Sikkil MB, et al. High Levels of Circulating Epinephrine Trigger Apical Cardiodepression in a β 2-Adrenergic Receptor/Gi-Dependent Manner. *Circulation.* 2012;126:697-706. doi:10.1161/circulationaha.112.11591.
- Gurevich VV, Gurevich EV. GPCR Signaling Regulation: The Role of GRKs and Arrestins. *Front Pharmacol.* 2019;10:125. doi:10.3389/fphar.2019.00125.
- Nakano T, Onoue K, Nakada Y, et al. Alteration of β -Adrenoceptor Signaling in Left Ventricle of Acute Phase Takotsubo Syndrome: a Human Study. *Sci Rep.* 2018;8(1):12731. doi:10.1038/s41598-018-31034-z.
- Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, Peter Libby, et al., 8th ed. (In Russ.) *Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине*, Под ред. П. Либби и др.; пер. с англ., под общ. ред. П.Г. Оганова. В 4т. Том3: главы 38-60. М.: Логосфера, 2013. 728с.: Перевод изд. ISBN: 978-5-98657-029-7.
- Bolli R, Marbán E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev.* 1999;79(2):609-34. doi:10.1152/physrev.1999.79.2.609.
- Kumar A, Pappachan JM, Fernandez CJ. Catecholamine-induced cardiomyopathy: an endocrinologist's perspective. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22(4):1215-28. doi:10.31083/j.rcm2204130.
- Manousek J, Kala P, Lokaj P, et al. Oxidative Stress in Takotsubo Syndrome-Is It Essential for an Acute Attack? Indirect Evidence Support Multisite Impact Including the Calcium Overload-Energy Failure Hypothesis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:732708. doi:10.3389/fcvm.2021.732708.
- Malyshev IY, Manukhina EB. Stress, adaptation, and nitric oxide. *Biochemistry (Mosc).* 1998;63(7):840-53.
- El-Battrawy I, Zhao Z, Lan H, et al. Estradiol protection against toxic effects of catecholamine on electrical properties in human-induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes. *Int J Cardiol.* 2018;254:195-202. doi:10.1016/j.ijcard.2017.11.007.
- Brenner R, Weilenmann D, Maeder MT, et al. Clinical characteristics, sex hormones, and long-term follow-up in Swiss postmenopausal women presenting with Takotsubo cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 2012;35(6):340-7. doi:10.1002/clc.21986.
- Surikow SY, Nguyen TH, Stafford I, et al. Nitrosative Stress as a Modulator of Inflammatory Change in a Model of Takotsubo Syndrome. *JACC Basic Transl Sci.* 2018;3(2):213-26. doi:10.1016/j.jacbs.2017.10.002.
- Hartmann C, Radermacher P, Wepler M, Nußbaum B. Non-Hemodynamic Effects of Catecholamines. *Shock.* 2017;48(4):390-400. doi:10.1097/SHK.0000000000000879.
- Patel SM, Lerman A, Lennon RJ, Prasad A. Impaired coronary microvascular reactivity in women with apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress cardiomyopathy). *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2013;2(2):147-52. doi:10.1177/2048872613475891.
- Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, et al. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(13):1352-71. doi:10.1016/j.jacc.2021.07.042.
- Litvitsky PF, Sandrikov VA, Demurov EA. Adaptive and pathogenic effects of reperfusion and reoxygenation of the myocardium. *M.: Medicine*, 1994. p. 318. (In Russ.) Литвицкий П.Ф., Сандриков В.А., Демуров Е.А. Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда. М.: Медицина, 1994. p. 318. ISBN: 5-225-02888-8.
- Vitale C, Rosano GM, Kaski JC. Role of Coronary Microvascular Dysfunction in Takotsubo Cardiomyopathy. *Circ J.* 2016;80(2):299-305. doi:10.1253/circj.CJ-15-1364.
- Boldueva SA, Ryzhikova MV, Shvets NS, et al. Takotsubo Syndrome as Acute Form of Microvascular Angina. Clinical Case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(4):489-94. (In Russ.) Болдуева С.А., Рыжикова М.В., Швец Н.С. и др. Синдром такоубо как острая форма микроваскулярной стенокардии. Описание клинического случая. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):489-94. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-4-489-494.
- Yalta K, Yetkin E, Yalta T. Systemic inflammation in patients with Takotsubo syndrome: a review of mechanistic and clinical implications. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2021;91(2):10.4081/monaldi.2021.1718. doi:10.4081/monaldi.2021.1718.
- Lachmet-Thébaud L, Marchandot B, Matsushita K, et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome Is a Major Determinant of Cardiovascular Outcome in Takotsubo Syndrome. *Circ J.* 2020;84(4):592-600. doi:10.1253/circj.CJ-19-1088.

40. Scally C, Abbas H, Ahearn T, et al. Myocardial and Systemic Inflammation in Acute Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *Circulation*. 2019;139:1581-92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037975.
41. Wilson HM, Cheyne L, Brown PAJ, et al. Characterization of the Myocardial Inflammatory Response in Acute Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *JACC Basic Transl. Sci*. 2018;3:766-78. doi:10.1016/j.jacbts.2018.08.006.
42. Chen Q, Zhang W, Sadana N, Chen X. Estrogen receptors in pain modulation: cellular signaling. *Biol Sex Differ*. 2021;12(1):22. doi:10.1186/s13293-021-00364-5.
43. Omerovic E, Citro R, Bossone E, et al. Pathophysiology of Takotsubo syndrome — a joint scientific statement from the Heart Failure Association Takotsubo Syndrome Study Group and Myocardial Function Working Group of the European Society of Cardiology — Part 2: vascular pathophysiology, gender and sex hormones, genetics, chronic cardiovascular problems and clinical implications. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(2):274-286. doi:10.1002/ejhf.2368.
44. Machuki JO, Zhang HY, Harding SE, Sun H. Molecular pathways of oestrogen receptors and β -adrenergic receptors in cardiac cells: Recognition of their similarities, interactions and therapeutic value. *Acta Physiol (Oxf)*. 2018;222(2):e12978. doi:10.1111/apha.12978.
45. Boyd B, Solh T. Takotsubo cardiomyopathy: Review of broken heart syndrome. *JAAPA*. 2020;33(3):24-9. doi:10.1097/01.JAA.0000654368.35241.fc.
46. Möller C, Stiermaier T, Brabant G, et al. Comprehensive assessment of sex hormones in Takotsubo syndrome. *Int J Cardiol*. 2018;250:11-5. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.047.
47. Rueda D, Aguirre R, Contardo D, et al. Takotsubo Myocardiopathy and Hyperthyroidism: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep*. 2017;18:865-70. doi:10.12659/ajcr.905121.
48. Balsa AM, Ferreira AR, Alves M, Guimarães J. Takotsubo Cardiomyopathy Associated with Levothyroxine Over-replacement. *Eur Endocrinol*. 2017;13(1):30-2. doi:10.17925/EE.201713.0130.
49. Aweimer A, El-Batrawy I, Akin I, et al. Abnormal thyroid function is common in takotsubo syndrome and depends on two distinct mechanisms: results of a multicentre observational study. *J Intern Med*. 2021;289(5):675-87. doi:10.1111/joim.13189.
50. Madias JE. Low prevalence of diabetes mellitus in patients with takotsubo syndrome: a plausible "protective" effect with pathophysiologic connotations. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2016;5(2):164-70. doi:10.1177/2048872615570761.
51. Kato K, Sakai Y, Ishibashi I, et al. Predictors of in-hospital cardiac complications in patients with Takotsubo syndrome. *Heart Vessels*. 2018;33(10):1214-9. doi:10.1007/s00380-018-1172-y.
52. Núñez-Gil IJ, Vedia O, Almendro-Delia M, et al. Takotsubo syndrome and cancer, clinical and prognostic implications, insights of RETAKO. Implicaciones clínicas y pronósticas en síndrome de Takotsubo y cáncer: percepciones del registro RETAKO. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(12):521-8. doi:10.1016/j.medcli.2020.01.033.
53. Yerasi C, Tripathi B, Banga S, et al. Predictors of 90-Day Readmission and in-Hospital Mortality in Takotsubo Cardiomyopathy: An Analysis of 28,079 Index Admissions. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019;20(11):973-9. doi:10.1016/j.carrev.2019.08.004.
54. Mitchell A, Marquis F. Can Takotsubo cardiomyopathy be diagnosed by autopsy? Report of a presumed case presenting as cardiac rupture. *BMC Clin Pathol*. 2017;17:4. doi:10.1186/s12907-017-0045-0.
55. Aoki Y, Kodera S, Watanabe T, et al. Autopsy findings in takotsubo cardiomyopathy with special reference to the autonomic nervous system. *Int J Cardiol*. 2016;203:236-7. doi:10.1016/j.ijcard.2015.10.121.
56. Konishi T, Funayama N, Yamamoto T, et al. Acute anterior myocardial infarction complicated by takotsubo syndrome: the value of multimodality imaging. *Kardiol Pol*. 2020;78(10):1055-6. doi:10.33963/KP.15492.