

Патофизиологические аспекты развития синдрома Такоцубо

[Бикташев Д.](#)¹, [Трофимова С.](#)², [Кубекова С.](#)³, [Риб Е.](#)⁴, [Хощанов Е.](#)⁵, [Аскарова К.](#)⁶

¹ Доцент кафедры внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: biktashevdamir@gmail.com

² Доцент кафедры внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: trofimova.c@amu.kz

³ Доцент кафедры внутренних болезней с курсом гериатрии, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: dr.kubekova@gmail.com

⁴ Доцент кафедры внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: rib.e@amu.kz

⁵ Ассистент кафедры внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: khoshanov.e@amu.kz

⁶ Доцент кафедры внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: askarovakt15@gmail.com

Резюме

Кардиомиопатия Такоцубо составляет 1% до 3% случаев острого коронарного синдрома от 0,5% до 0,9% случаев инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST. Частота возникновения кардиомиопатии Такоцубо значительно возросла во время пандемии COVID-19. Клиническое течение заболевания, как правило, доброкачественное, но может закончиться опасными для жизни осложнениями, такими, как кардиогенный шок и остановка сердца. Но до сих пор однозначных патофизиологических аспектов этого заболевания не установлено, имеется множество исследований, посвященной этой патологии.

В этой обзорной статье мы описываем опубликованные данные о потенциальных, основных механизмах, связанных с возникновением кардиомиопатии Такоцубо. Эти патомеханизмы позволяют предположить новые оптимальные терапевтические стратегии у пациентов с кардиомиопатией Такоцубо.

Ключевые слова: кардиомиопатия, острый коронарный синдром, ишемическая болезнь сердца, катехоламины, вазоспазм.

Corresponding author: Svetlana Trofimova, Associated professor of the department of internal medicine with a courses of gastroenterology, endocrinology and pulmonology, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan
Phone: +7 7017538436
E-mail: trofimova.c@amu.kz

2025; 2 (125): 22-30
Recieved: 19-03-2025
Accepted: 22-04-2025



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Введение

Кардиомиопатия Такоцубо — обратимое острое сердечное заболевание, связанное с преходящими региональными нарушениями движения стенки левого желудочка, выходящими за пределы одной эпикардиальной области коронарной артерии [1].

На протяжении многих лет кардиомиопатию Такоцубо в медицинской литературе обозначали несколькими номенклатурами, включая «стрессовую кардиомиопатию», «синдром апикального баллонирования» и «синдром разбитого сердца». Однако, поскольку задействовано множество триггеров и причин, термин кардиомиопатия Такоцубо является наиболее подходящим. Исторически сложилось так, что было трудно точно количественно оценить распространенность кардиомиопатии Такоцубо из-за высокой частоты неправильной диагностики, так как данная кардиомиопатия обычно имитирует острый коронарный синдром (ОКС), а также наличия часто преходящего сердечного фенотипа; тем не менее, с ростом признания этого состояния, кардиомиопатия Такоцубо составляет 1–4% всех пациентов с кардиомиопатией и клинически проявляется как ОКС с болью в груди и/или одышкой вместе с электрокардиографическими (ЭКГ) изменениями и повышенными сердечными биомаркерами [2]. Учитывая такие совпадения начальных клинических проявлений кардиомиопатии Такоцубо и острого коронарного синдрома была разработана диагностическая шкала Inter Tak, позволяющая различать эти два различных заболевания на острой стадии. Согласно этой шкале и, в отличие от

модифицированных диагностических критериев клиники Мэйо, наличие значимой ишемической болезни сердца не исключает диагноз кардиомиопатии Такоцубо.

В литературе описаны четыре основных типа или варианта кардиомиопатии Такоцубо: апикальная баллонная форма (типичная форма), составляющая 80% случаев кардиомиопатии Такоцубо с признаками классического изменения формы левого желудочка по типу «ловушки японского осьминога» [2]; среднежелудочковая форма с формой левого желудочка по типу «ястребиного клюва»; базальные и очаговые формы [3].

Кардиомиопатия Такоцубо, ранее считавшаяся доброкачественным самоограничивающимся состоянием, теперь известна как связанная с краткосрочными и долгосрочными неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [4–6]. Кардиомиопатия Такоцубо признана уже более трех десятилетий, тем не менее, наше понимание этого уникального заболевания все еще развивается. Патофизиология данной кардиомиопатии не совсем понятна, но активация стрессовых областей головного мозга, избыток катехоламинов, эндотелиальная дисфункция и дефицит эстрогена могут играть роль в запуске процесса этого состояния [7, 8].

Таким образом, цель настоящего обзора - представить обзор последних данных о патофизиологических аспектах развития кардиомиопатии Такоцубо.

Методология

1. Поиск литературы: Обзор основан на систематическом поиске научной литературы в базах данных, включая PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar. Исследования были отобраны на основе их релевантности структурным и функциональным изменениям миокарда, формы и размеров левого желудочка у пациентов перенесших синдром Такоцубо.

2. Критерии включения:

-статьи, опубликованные в период с 2014 по 2024 гг., для обеспечения актуальности данных;

-исследования, посвященные дисфункции миокарда у пациентов с синдромом Такоцубо;

-исследования, включая анализ структурных показателей такие как индекс объема левого желудочка, масса миокарда, форму левого желудочка, параметры систолической и диастолической функции левого желудочка.

Результаты

Исследования показали, что кардиомиопатия Такоцубо преимущественно поражает женщин [9]. Но также эти исследования показывают, что внутрибольничные исходы хуже у мужчин. Однако большинство предыдущих исследований были ограничены из-за небольшого числа мужчин или использования исключительно кодов Международной классификации болезней (МКБ) [10,11].

Кроме того, долгосрочные последствия недостаточно изучены, а также остается неопределенность относительно того, является ли пол независимым предиктором внутрибольничной смертности после поправки на значительную разницу

3. Критерии исключения:

-статьи опубликованные более 10 лет назад;

-исследования, не связанные с пациентами перенесшими синдром Такоцубо;

-исследованиям, которым не хватает количественного или качественного уровня показателей структурных или функциональных изменений миокарда.

4. Анализ данных: были проанализированы все выбранные исследования по дизайну, методологии и результатам.

5. Синтез результатов: выводы исследования были синтезированы для выявления наиболее значимых механизмов лежащих в основе развития кардиомиопатии Такоцубо.

в сопутствующих заболеваниях между мужчинами и женщинами [12–14].

С 2005 г. по 2018 г. Waddah Maskoun и его коллеги проводили ретроспективное исследование в США 641 пациентов с синдромом Такоцубо, из которых было 444 мужчин (69%) и 197 женщин (31%). У мужчин наблюдался более высокий уровень внутрибольничной смертности (8,1% против 1%; $p < 0,001$), женский пол был независимым предиктором снижения внутрибольничной смертности по сравнению с мужчинами (отношение шансов 0,25, 95% доверительный интервал 0,06–1,10; $p = 0,04$). Но у женщин чаще возникал рецидив

кардиомиопатии Такоцубо (3,6% против 1,1%; $p=0,04$) [15]. Основные результаты этого большого ретроспективного исследования пациентов в системе здравоохранения следующие: у мужчин была более высокая внутрибольничная смертность, чем у женщин; не наблюдалось существенных различий между мужчинами и женщинами в комбинированном исходе инсульта и смерти или в частоте повторной госпитализации через 30 дней после выписки; у мужчин наблюдалась более высокая смертность от всех причин, но более низкая частота рецидивов при долгосрочном наблюдении, чем у женщин [15].

Эти результаты согласуются с результатами предыдущего крупного многоцентрового исследования, проведенного Templin et al. [16]. Совсем недавно опубликованное исследование Arcari et al. также обнаружили более высокую внутрибольничную смертность, повышенную частоту кардиогенного шока и более длительную продолжительность пребывания в стационаре у мужчин по сравнению с женщинами [17].

Weidner et al., а так же Murakami et al., Budnik et al. в своих исследованиях не выявили различий в внутрибольничной смертности мужчин и женщин; ни в одном исследовании не оценивались независимые предикторы внутрибольничной смертности [12-14].

Templin et al. выявили, что возраст старше 70 лет является независимым предиктором более лучших результатов. Мужской пол был идентифицирован как независимый предиктор внутрибольничной смертности в результате многомерного анализа в немецко-итальянском испанском регистре Такоцубо (GEIST). На данный момент мужской пол, пожилой возраст, снижение фракции выброса левого желудочка ниже 35% при первичном обращении, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, выявление физического триггера, мерцательная аритмия и развитие острых осложнений являются предикторами плохого прогноза.

Физические, эмоциональные или смешанные стрессовые события были выявлены в двух третях случаев кардиомиопатии Такоцубо. Заболеваемость кардиомиопатией Такоцубо резко возросла во время пандемии COVID-19 в связи с психологическими стрессорами, такими как социальная изоляция, финансовые проблемы и тревога [18,19]. Более того, сообщается о кардиомиопатии Такоцубо как о редком осложнении после введения новых вакцин против COVID-19 с информационной РНК [20,21]. Несмотря на то, что кардиомиопатия Такоцубо была описана 30 лет назад, точный патофизиологический механизм кардиомиопатии Такоцубо остается неясным как упоминалось ранее. Его патофизиология варьируется, включая коронарный вазоспазм, микроциркуляторную дисфункцию, всплеск катехоламинов и симпатическую перегрузку [22-24]. Во время острой фазы массивное прямое высвобождение катехоламинов симпатическими нервными окончаниями в миокард приводит к дисфункции желудочков и некрозу полос сокращения миокарда, что является отличительным гистологическим признаком кардиомиопатии Такоцубо [25]. Локальный избыток катехоламинов нарушает регуляцию метаболизма кальция в миокарде и оказывает сильное кардиотоксическое действие. Эта локальная сверхэкспрессия катехоламинов может также объяснить, почему уровень катехоламинов в кровотоке не всегда повышен. Разница в распределении b1 и b2 адренорецепторов между

апикальным и базальным сегментами сердца может объяснить наблюдаемые нарушения сокращения левого желудочка при апикальном баллонном варианте кардиомиопатии Такоцубо. Помимо наиболее устойчивой адренергической гипотезы, до сих пор ведутся споры о том, является ли коронарная микрососудистая дисфункция следствием или основной причиной острых эпизодов кардиомиопатии Такоцубо. Повторные провокационные тесты показали воспроизводимый коронарный вазоспазм у 20% пациентов с кардиомиопатией Такоцубо [26].

Стимуляция симпатической нервной системы лежит в основе общего пути патогенеза кардиомиопатии Такоцубо, учитывая частоту предшествующих стрессовых физических или эмоциональных триггеров (пусковое событие) до появления сердечных признаков или симптомов [27]. В многоцентровом исследовании с участием 324 пациентов с кардиомиопатией Такоцубо пусковое событие было выявлено у 76% женщин и 86% мужчин, однако у значительной части пациентов с кардиомиопатией Такоцубо явного триггерного фактора выявлено не было [28]. Физические триггеры также чаще встречались у пациентов японской национальности с кардиомиопатией Такоцубо по сравнению с европейскими пациентами. Дополнительным подтверждением неофициальных данных о связи между физическими или психологическими стрессорами, повышенной активностью симпатической нервной системы являются серии случаев, когда фенотип воспроизводится внутривенным введением катехоламинов или β -агонистов на моделях человека и животных. Аналогичным образом сообщается о случаях кардиомиопатии Такоцубо после внутривенного или внутримышечного введения адреналина пациентам, лечившимся от анафилаксии [29].

Первичные эндокринные нарушения, включая феохромоцитомы и параганглиомы, приводящие к периодическому избыточному высвобождению катехоламинов и, как следствие, к избыточной активации симпатической нервной системы, также могут спровоцировать фенокопию кардиомиопатии Такоцубо, что еще раз подтверждает концепцию чрезмерной стимуляции симпатической нервной системы как основного механизма [30,31]. Вариабельность сердечного ритма, являющаяся суррогатом вегетативного тонуса, заметно снижается во время острой фазы кардиомиопатии Такоцубо, медленно восстанавливается в подострой фазе и нормализуется в течение 3 месяцев. Этот феномен предполагает выраженную активацию симпатической нервной системы с одновременной парасимпатической депрессией сердца во время острой фазы и восстановлением вегетативной модуляции с течением времени. Микронейрографические оценки активности мышечной симпатической нервной системы демонстрируют значительно повышенную активность симпатической нервной системы и снижение спонтанного барорефлекторного контроля в группах пациентов с кардиомиопатией Такоцубо по сравнению с контрольной группой по возрасту, полу и фракции выброса левого желудочка.

По сравнению с пациентами с инфарктом миокарда, пациенты с кардиомиопатией Такоцубо имеют более высокие уровни циркулирующего в плазме адреналина, норадреналина и дофамина, что усиливает роль повышенной стимуляции симпатической нервной

системы и секреции катехоламинов как основного механизма. Но не все лица в наблюдениях имеют повышенную активность симпатической нервной системы, что позволяет предположить, что некоторые люди могут иметь особую предрасположенность к развитию кардиомиопатии Такоубо в контексте всплеска катехоламинов и что другие патофизиологические механизмы также должны способствовать этому [32].

Эти данные о повышенных уровнях катехоламинов или их метаболитов в плазме у пациентов с кардиомиопатией Такоубо были повторены другими исследователями и подтверждены увеличением циркулирующего уровня норадреналина, которые наблюдаются у пациентов с субархноидальным кровоизлиянием и развитием кардиомиопатии [33]. Мышиные модели кардиомиопатии Такоубо также продемонстрировали классический сердечный фенотип данной кардиомиопатии после инфузии высоких доз адреналина или изопrenalина [34].

Исследование стимуляции изопrenalином экспрессии гена - NR4A1 демонстрируют измененную экспрессию переносчиков липидов и повышенное внутриклеточное накопление липидов в кардиомиоцитах [35]. Повышенные уровни катехоламинов могут также активировать путь фосфатидилинозитол-3-киназы, тем самым увеличивая передачу сигналов фосфорилирования протеинкиназы B, которая играет жизненно важную роль в выживании клеток миокарда.

Несмотря на приведенные выше убедительные данные, в литературе сохраняются расхождения: в нескольких исследованиях не удалось последовательно продемонстрировать значительно повышенные уровни циркулирующих катехоламинов во время острой фазы кардиомиопатии Такоубо. В одном исследовании, сравнивавшем пациентов с кардиомиопатией Такоубо и инфарктом миокарда, концентрации метанефрина и норметанефрина в плазме не различались между группами, а уровни катехоламинов в 24-часовой моче у пациентов с кардиомиопатией Такоубо не были повышены. Эти противоречивые результаты были подтверждены еще одним небольшим исследованием с участием 33 пациентов с кардиомиопатией Такоубо, в котором уровни адреналина и метанефрина в плазме были нормальными у большинства, а уровни норадреналина или норметанефрина в плазме также были нормальными или лишь слегка повышенными [36].

Требуют рассмотрения и другие аспекты: ферменты биосинтеза катехоламинов экспрессируются в клетках миокарда у животных и человека. Почти треть сердечного адреналина синтезируется самим сердцем посредством специфических ферментов, что свидетельствует о дифференциальной локализации фенилэтаноламина-метилтрансферазы и фермент биосинтеза адреналина в миокарде. Примечательно, что эти ферменты, продуцирующие катехоламины, преимущественно левосторонние и имеют различное распределение от основания к верхушке миокарда левого желудочка. Таким образом, остается возможность локализованного избыточного высвобождения катехоламинов миокардом в качестве основного механизма развития синдрома Такоубо в отсутствие повышенного уровня системных катехоламинов. В пользу этой гипотезы свидетельствуют данные о повышенном уровне норадреналина в коронарном

синусе по сравнению с аортой во время острой фазы синдрома Такоубо. Это локализованное высвобождение катехоламинов посредством аутокринных или паракринных механизмов из внутренних запасов катехоламинов может перегружать адренергические рецепторы в определенных областях сердца и приводить к региональной дисфункции миокарда, как это происходит при синдроме Такоубо. Дополнительные доказательства аутокринного механизма секреции адреналина в сердце включают исследование, демонстрирующее высокие концентрации адреналина в сердце, несмотря на химическую или хирургическую денервацию. Это локализованное производство и хранение [37,38].

Одним из наиболее интересных результатов является то, что у пациентов с кардиомиопатией Такоубо редко развивается заметное повышение тропонина, как это наблюдается при остром миокардите или инфаркте миокарда, так же данные пациенты имеют меньше шансов на развитие позднего усиления гадолиния или фиброза на компьютерной томографии во время острой фазы заболевания или фазы выздоровления. Это предполагает, что во время острой фазы кардиомиопатии Такоубо должны иметь место как сосудистые, так и миокардиальные изменения, напоминающие «оглушение миокарда» или «гибернацию». Было отмечено, что пациентки женского пола с кардиомиопатией Такоубо чаще имеют в анамнезе болезнь Рейно или мигрень, что подтверждает роль эндотелиальной дисфункции при данной патологии [39].

Во время психического стресса уровни эндотелина в плазме также повышаются, а вызванная стрессом эндотелиальная дисфункция может подавляться антагонистами рецептора эндотелин-A. Рецепторы эндотелин-A преобладают в коронарной микроциркуляции, и эндотелин оказывает сильное, продолжительное вазоконстрикторное действие, что позволяет предположить, что длительное сокращение и/или спазм микрососудов, вызванное эндотелином, может иметь значение. Микрососудистый спазм может быть вызван повышенными уровнями эндотелина-1, которые влияют на потенциалзависимые кальциевые каналы и внутриклеточный приток кальция. Кроме того, микроРНК, miR-125a-5p, регулятор экспрессии эндотелина-1, подавляется при кардиомиопатии Такоубо, что приводит к повышению уровня пептида в плазме. Этим объясняется снижение микрососудистого кровотока и резерва коронарного кровотока [38]. Опять же, литература противоречива в отношении гипотезы эндотелиальной дисфункции, поскольку модели кардиомиопатии Такоубо на грызунах не демонстрируют измененной перфузии миокарда в дисфункциональных сегментах миокарда, и поэтому необходимы дополнительные исследования в этой области.

У людей с депрессией может быть нарушен обратный захват норадреналина в центральной нервной системе (ЦНС), и они с большей вероятностью будут принимать ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, которые влияют на обратный захват норадреналина из синаптической щели, тем самым повышая локальный уровень катехоламинов. Это может способствовать повышению предрасположенности к оглушению миокарда и нарушению сократимости у этих пациентов. Также имеет значение активация микроРНК, связанной со

стрессом, депрессией и другими нервно-психическими расстройствами (миР-16 и миР-26), что согласуется с данными о повышенных уровнях этих микроРНК у людей после острого стрессового стимула и на моделях мышей, подвергшихся стрессу [39,40].

Некоторые стрессоры могут оказывать глобальное воздействие на мозговой кровоток и метаболизм, тогда как другие могут вызывать лишь более целенаправленный региональный эффект. Экзогенное высвобождение адреналина из мозгового слоя надпочечников вместе с эндогенным норадреналином в головном мозге действует как общий путь, опосредующий изменение перфузии головного мозга и энергетического метаболизма. Отмечено, что повреждение лимбической системы или островковой коры при остром ишемическом инсульте было связано с возникновением кардиомиопатии Такоцубо [40,41]. Имеются исследования, демонстрирующие меньший объем серого вещества головного мозга в правой средней лобной извилине и правой подмозолистой коре у пациентов с кардиомиопатией Такоцубо по сравнению с контрольной группой [42]. Однако являются ли эти изменения причинными или результатом кардиомиопатии Такоцубо (обратная причинность) еще предстоит уточнить. Таким образом, структурно-анатомические аномалии в сочетании с функциональными региональными изменениями церебральной перфузии и метаболизма, по-видимому, играют важную роль в возникновении кардиомиопатии Такоцубо [43]. Необходима дальнейшая работа в этой развивающейся области, используя передовую церебральную анатомическую и функциональную визуализацию вместе с профилированием биомаркеров, чтобы понять возможную причинность и связь изменений ЦНС с кардиомиопатией Такоцубо и являются ли эти изменения ЦНС вторичными явлениями по отношению к запускающему стимулу и активации нервной системы [44,45]. Физические триггеры, по-видимому, являются независимым предиктором смертности у пациентов с кардиомиопатией Такоцубо [46-48].

Примечательно, что коморбидные психические и неврологические расстройства являются независимыми предикторами рецидива. Интересно, что у 35% пациентов с рецидивирующим синдромом Такоцубо фенотип имел другой характер баллонирования левого желудочка при рецидиве по сравнению с индексным событием [48]. Исследования также показали, что у пациентов с кардиомиопатией Такоцубо развивается субклинический сердечный фенотип, несмотря на явное восстановление фракции выброса левого желудочка после острого события, а в некоторых случаях наблюдается стойкий отек миокарда через несколько месяцев. Это предполагает возможность

Выводы

На сегодняшний день точный механизм, лежащий в основе кардиомиопатии Такоцубо, так же остается неясным, вполне вероятно, что он обусловлен сложным взаимодействием между различными патофизиологическими механизмами, рассмотренными выше. Физические или эмоциональные стрессоры активируют структурно и функционально измененный неврологический субстрат ЦНС, который, в свою очередь, запускает сложный каскад внутрисинаптического, местного и или системного избытка катехоламинов, переключения передачи сигналов в миокарде и изменения метаболизма

продолжающихся клеточных и гуморальных воспалительных каскадов, о чем свидетельствуют более высокие значения T2 в сегментах миокарда во время острой фазы кардиомиопатии Такоцубо. Это свидетельствует о клеточном воспалительном процессе, опосредованном макрофагами. Эта воспалительная реакция также связана с повышенными уровнями хемокинов интерлейкина-6 и CXCL1 (белок, регулирующий рост) в сыворотке крови по сравнению с контрольной популяцией при поступлении и в течение последующего наблюдения, что указывает на наличие системного гуморального воспалительного компонента в фенотипе кардиомиопатии Такоцубо и может объяснить персистирующие признаки дисфункции миокарда или изменений в подострой или хронической фазе состояния [49].

Крупные регистры продемонстрировали, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина улучшают выживаемость пациентов с кардиомиопатией Такоцубо и связаны со снижением частоты рецидивов. Антагонисты эндотелина А могут способствовать расширению сосудов во время острой фазы кардиомиопатии Такоцубо, но эту гипотезу еще предстоит проверить. В действительности, необходимо провести исследования на пациентах с кардиомиопатией Такоцубо, чтобы оценить роль антагонистов рецепторов эндотелина и блокаторов рецепторов α -1 у пациентов с кардиомиопатией Такоцубо. Предыдущие исследования предположили сохранение субклинических или явных нарушений миокарда после острой фазы кардиомиопатии Такоцубо и потенциальную связь с воспалительной реакцией на клеточной и гуморальной основах [50].

Роль противовоспалительных препаратов в изменении острой и подострой воспалительной реакции при кардиомиопатии Такоцубо и тем самым в предотвращении возникновения фенотипа сердечной недостаточности и неблагоприятных долгосрочных исходов представляет собой область интереса, но требует систематического анализа с помощью рандомизированных исследований. В целом лечение сердечной недостаточности при кардиомиопатии Такоцубо соответствует алгоритму лечения традиционной сердечной недостаточности, основанному на доказательной медицине, который применяется у других пациентов с ишемической или неишемической систолической дисфункцией левого желудочка. Нет единого мнения относительно продолжительности медикаментозной терапии сердечной недостаточности, указанной в руководствах, у пациентов с кардиомиопатией Такоцубо, но в целом ее продолжают до восстановления фракции выброса левого желудочка [51-53].

в сочетании с сопутствующей эндотелиальной дисфункцией. Изменение ЦНС вместе с прямой кардиотоксичностью, вызванной катехоламинами, приводит к регионарным нарушениям движения стенки миокарда, обусловленным изменением плотности вегетативной иннервации и распределения адренорецепторов. Защитные механизмы, используемые для уменьшения воздействия этого всплеска катехоламинов и эндотелиальной дисфункции, могут способствовать различиям в активации защиты от апоптоза и некроза миокарда.

Необходимы дополнительные исследования, чтобы понять, как эти различные сложные механизмы взаимодействуют друг с другом и в конечном итоге приводят к различным фенотипам данной нозологии. Необходимы более крупные наборы клинических данных с более длительным периодом наблюдения, чтобы понять, почему у некоторых пациентов развивается рецидивирующая кардиомиопатия, а у других нет, с чем связана у некоторых пациентов невозможность восстановления фракции выброса левого желудочка и действительно ли прогностические препараты, назначенные для лечения сердечной недостаточности, улучшают краткосрочные или долгосрочные результаты.

Хотя осведомленность о кардиомиопатии Такоубо растет, необходимо приложить значительно больше исследовательских усилий для понимания потенциальных патофизиологических механизмов и

проверки гипотез для определения соответствующего индивидуального лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что конфликтов интересов нет.

Финансирование. Источника финансирования нет.

Вклад авторов. Концептуализация - Д.Б.; методология - С.К.; проверка - С.В.; формальный анализ - С.К., К.М.; написание (оригинальная черновая подготовка) - Д.Б.; написание (обзор и редактирование) - С.В., Е.Е., Е.А..

Все авторы прочитали, согласились с окончательной версией рукописи и подписали форму передачи авторских прав.

Литература

- Ghadri, J. R., Wittstein, I. S., Prasad, A., Sharkey, S., Dote, K., Akashi, Y. J., Templin, C. (2018). International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *European heart journal*, 39(22), 2032-2046. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy076>
- Ghadri, J. R., Cammann, V. L., Jurisic, S., Seifert, B., Napp, L. C., Diekmann, J., Bax, J. J. (2017). A novel clinical score (InterTAK Diagnostic Score) to differentiate takotsubo syndrome from acute coronary syndrome: results from the International Takotsubo Registry. *European journal of heart failure*, 19(8), 1036-1042. <https://doi.org/10.1002/ehfj.683>
- Matta, A., Roncalli, J., Elbaz, M., Lhermusier, T., Campelo-Parada, F., Bouisset, F., Carrié, D. (2020). Mid-ventricular takotsubo cardiomyopathy with hawk's beak appearance: A case report. *The American journal of case reports*, 21, e919563. <https://doi.org/10.12659/AJCR.919563>
- Redfors, B., Jha, S., Thorleifsson, S., Jernberg, T., Angerås, O., Frobert, O., Omerovic, E. (2021). Short-and long-term clinical outcomes for patients with takotsubo syndrome and patients with myocardial infarction: a report from the Swedish coronary angiography and angioplasty registry. *Journal of the American Heart Association*, 10(17), e017290. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.017290>
- Uribarri, A., Núñez-Gil, I. J., Conty, D. A., Vedia, O., Almendro-Delia, M., Duran Cambra, A., RETAKO Investigators. (2019). Short-and long-term prognosis of patients with Takotsubo syndrome based on different triggers: importance of the physical nature. *Journal of the American Heart Association*, 8(24), e013701. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013701>
- Ghadri, J. R., Kato, K., Cammann, V. L., Gili, S., Jurisic, S., Di Vece, D., Templin, C. (2018). Long-term prognosis of patients with Takotsubo syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(8), 874-882. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.016>
- Naegel M., Flammer A., Enseleit F., Roas S., Frank M., Hirt A., Kaiser P., Cantatore S., Templin C., Fröhlich G., Romanens M., Lüscher T., Ruschitzka F., Noll G., Sudano I. Endothelial function and sympathetic nervous system activity in patients with Takotsubo syndrome. *Int J Cardiol*. 2016 Dec 1;224:226-230. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.008>
- Pelliccia, F., Kaski, J. C., Crea, F., Camici, P. G. (2017). Pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Circulation*, 135(24), 2426-2441. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027121>
- Templin, C., Ghadri, J. R., Diekmann, J., Napp, L. C., Bataiosu, D. R., Jaguszewski, M., Lüscher, T. F. (2015). Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*, 373(10), 929-938. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406761>
- Agdamag, A. C., Patel, H., Chandra, S., Rao, A., Suboc, T. M., Marinescu, K., Volgman, A. S. (2020). Sex differences in takotsubo syndrome: a narrative review. *Journal of Women's Health*, 29(8), 1122-1130. <https://doi.org/10.1089/jwh.2019.7741>
- Khera, R., Light-McGroary, K., Zahr, F., Horwitz, P. A., Girotra, S. (2016). Trends in hospitalization for takotsubo cardiomyopathy in the United States. *American heart journal*, 172, 53-63. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.10.022>
- Weidner, K. J., El-Battrawy, I., Behnes, M., Schramm, K., Fastner, C., Kuschyk, J., Akin, I. (2017). Sex differences of in-hospital outcome and long-term mortality in patients with Takotsubo cardiomyopathy. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 863-869. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S131760>
- Murakami, T., Yoshikawa, T., Maekawa, Y., Ueda, T., Isogai, T., Sakata, K., Takayama, M. (2015). Gender differences in patients with takotsubo cardiomyopathy: multi-center registry from Tokyo CCU Network. *PloS one*, 10(8), e0136655. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136655>
- Budnik, M., Nowak, R., Fijałkowski, M., Kochanowski, J., Nargiełło, E., Piątkowski, R., Opolski, G. (2020). Sex-dependent differences in clinical characteristics and in-hospital outcomes in patients with takotsubo syndrome. *Pol Arch Intern Med*, 130(1), 25-30. <https://doi.org/10.20452/pamw.14970>
- Maskoun, W., Alqam, B., Habash, F., Gheith, Z., Sawada, S. G., Vallurupalli, S. (2023). Sex differences in stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. *CJC open*, 5(2), 120-127. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2022.11.012>
- Arcari, L., Nunez-Gil, I. J., Stiermaier, T., El-Battrawy, I., Guerra, F., Novo, G., Santoro, F. (2022). Gender differences in takotsubo syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(21), 2085-2093. <https://doi.org/10.1016/j.JACC.2022.03.366>
- Gili, S., Cammann, V. L., Schlossbauer, S. A., Kato, K., D'Ascenzo, F., Di Vece, D., Templin, C. (2019). Cardiac arrest in takotsubo syndrome: results from the InterTAK Registry. *European heart journal*, 40(26), 2142-2151. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz170>

18. Jabri, A., Kalra, A., Kumar, A., Alameh, A., Adroja, S., Bashir, H., Reed, G. W. (2020). Incidence of stress cardiomyopathy during the coronavirus disease 2019 pandemic. *JAMA network open*, 3(7), e2014780-e2014780. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.14780>
19. Eftekharzadeh, P., Patel, A., Sokolova, E., Rodas, A., Ahmed, S., Sokolova, E. Y. (2022). Takotsubo cardiomyopathy: a COVID-19 complication. *Cureus*, 14(3). <https://doi.org/10.7759/cureus.22803>
20. Ahmed, S. K., Mohamed, M. G., Essa, R. A., Dabou, E. A. A. R., Abdulqadir, S. O., Omar, R. M. (2022). Global reports of takotsubo (stress) cardiomyopathy following COVID-19 vaccination: a systematic review and meta-analysis. *IJC Heart Vasculture*, 43, 101108. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101108>
21. Fazlollahi, A., Zahmatyar, M., Noori, M., Nejadghaderi, S. A., Sullman, M. J., Shekarri-Foumani, R., Safiri, S. (2022). Cardiac complications following mRNA COVID-19 vaccines: A systematic review of case reports and case series. *Reviews in medical virology*, 32(4), e2318. <https://doi.org/10.1002/rmv.2318>
22. Hasan, S. M., Patel, J. D., Faluk, M., Patel, J., Singh, P. (2020). Takotsubo cardiomyopathy and its variants: a case series and literature review. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 10(3), 210-215. <https://doi.org/10.1080/20009666.2020.1767271>
23. Boyd, B., Solh, T. (2020). Takotsubo cardiomyopathy: review of broken heart syndrome. *Jaapa*, 33(3), 24-29. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000654368.35241.fc>
24. Amin, H. Z., Amin, L. Z., Pradipta, A. (2020). Takotsubo cardiomyopathy: a brief review. *Journal of medicine and life*, 13(1), 3. <https://doi.org/10.25122/jml-2018-0067>
25. Mizutani, K., Shioya, A., Hirose, Y., Saito, R., Yamada, S. (2020). Serious takotsubo cardiomyopathy: an autopsy case presenting severe irreversible myocardial damage after frequent episodes of recurrence. *Diagnostic Pathology*, 15, 1-5. <https://doi.org/10.1186/s13000-020-01006-x>
26. Rivero, F., Cuesta, J., García-Guimaraes, M., Bastante, T., Alvarado, T., Antuña, P., Alfonso, F. (2017). Time-related microcirculatory dysfunction in patients with Takotsubo cardiomyopathy. *JAMA cardiology*, 2(6), 699-700. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.5993>
27. Ghadri, J. R., Sarcon, A., Diekmann, J., Bataiosu, D. R., Cammann, V. L., Jurisic, S., Prasad, A. (2016). Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in takotsubo syndrome. *European heart journal*, 37(37), 2823-2829. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv757>
28. Shams, Y., Henareh, L. (2015). Plasma catecholamine levels in patients with takotsubo syndrome: implications for the pathogenesis of the disease. *International journal of cardiology*, 181, 35-38. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.11.149>
29. Nazir, S., Melnick, S., Lohani, S., Lloyd, B. (2016). Rare case of stress cardiomyopathy due to intramuscular epinephrine administration. *Case Reports*, 2016, bcr2016215691. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-215691>
30. Chiang, Y. L., Chen, P. C., Lee, C. C., Chua, S. K. (2016). Adrenal pheochromocytoma presenting with Takotsubo-pattern cardiomyopathy and acute heart failure: A case report and literature review. *Medicine*, 95(36), e4846. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004846>
31. Y-Hassan, S., Falhammar, H. (2019). Pheochromocytoma-and paraganglioma-triggered Takotsubo syndrome. *Endocrine*, 65(3), 483-493. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02035-3>
32. Christensen, T. E., Bang, L. E., Holmvang, L., Skovgaard, D. C., Oturai, D. B., Søholm, H., Hasbak, P. (2016). 123I-MIBG scintigraphy in the subacute state of Takotsubo cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 9(8), 982-990. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.01.028>
33. Marfella, R., Barbieri, M., Sardu, C., Rizzo, M. R., Siniscalchi, M., Paolisso, P., Paolisso, G. (2016). Effects of α -lipoic acid therapy on sympathetic heart innervation in patients with previous experience of transient takotsubo cardiomyopathy. *Journal of cardiology*, 67(2), 153-161. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2015.07.012>
34. Templin, C., Manka, R., Cammann, V. L., Szawan, K. A., Gotschy, A., Karolyi, M., Ghadri, J. R. (2020). Takotsubo syndrome in coronavirus disease 2019. *The American journal of cardiology*, 138, 118. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.10.005>
35. Borchert, T., Hübscher, D., Guessoum, C. I., Lam, T. D. D., Ghadri, J. R., Schellinger, I. N., Streckfuss-Bömeke, K. (2017). Catecholamine-dependent β -adrenergic signaling in a pluripotent stem cell model of takotsubo cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(8), 975-991. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.061>
36. Brazdil, V., Kala, P., Hudec, M., Poloczek, M., Kanovsky, J., Stipal, R., Brazdil, M. (2022). The role of central autonomic nervous system dysfunction in Takotsubo syndrome: a systematic review. *Clinical Autonomic Research*, 32(1), 9-17. <https://doi.org/10.1007/s10286-021-00844-z>
37. Münzel, T., Templin, C., Cammann, V. L., Hahad, O. (2021). Takotsubo Syndrome: Impact of endothelial dysfunction and oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 169, 216-223. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.033>
38. Li C., Li P., Peddibhotla B., Teng C., Shi A., Lu X., Cai P., Dai Q., Wang B. Takotsubo syndrome and vaccines: a systematic review. *ESC Heart Fail.* 2024 Jun;11(3):1795-1801. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14719>
39. Kato, K., Di Vece, D., Cammann, V. L., Micek, J., Szawan, K. A., Bacchi, B., InterTAK Collaborators. (2019). Takotsubo recurrence: morphological types and triggers and identification of risk factors. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(8), 982-984. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.033>
40. Radfar, A., Abohashem, S., Osborne, M. T., Wang, Y., Dar, T., Hassan, M. Z., Tawakol, A. (2021). Stress-associated neurobiological activity associates with the risk for and timing of subsequent Takotsubo syndrome. *European Heart Journal*, 42(19), 1898-1908. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab029>
41. Hiestand, T., Hänggi, J., Klein, C., Topka, M. S., Jaguszewski, M., Ghadri, J. R., Templin, C. (2018). Takotsubo syndrome associated with structural brain alterations of the limbic system. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(7), 809-811. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.022>
42. Dichtl, W., Tuovinen, N., Barbieri, F., Adukauskaitė, A., Senoner, T., Rubatscher, A., Steiger, R. (2020). Functional neuroimaging in the acute phase of Takotsubo syndrome: volumetric and functional changes of the right insular cortex. *Clinical Research in Cardiology*, 109, 1107-1113. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01602-3>
43. Wang, X., Pei, J., Hu, X. (2020). The brain-heart connection in Takotsubo syndrome: The central nervous system, sympathetic nervous system, and catecholamine overload. *Cardiology research and practice*, 2020(1), 4150291. <https://doi.org/10.1080/17445019.2020.1811111>

[org/10.1155/2020/4150291](https://doi.org/10.1155/2020/4150291)

44. Y-Hassan, S., Falhammar, H. (2020). Clinical features, complications, and outcomes of exogenous and endogenous catecholamine-triggered Takotsubo syndrome: a systematic review and meta-analysis of 156 published cases. *Clinical Cardiology*, 43(5), 459-467. <https://doi.org/10.1002/clc.23352>
45. Al-Tkrit, A., Mekaie, A., Aneeb, M., Alawawdeh, F., Mangla, A. (2020). Left ventricular free wall rupture in broken-heart syndrome: a fatal complication. *Cureus*, 12(11). <https://doi.org/10.7759/cureus.11316>
46. Cammann, V. L., Szawan, K. A., Stähli, B. E., Kato, K., Budnik, M., Wischnewsky, M., Templin, C. (2020). Age-related variations in Takotsubo syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(16), 1869-1877. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.057>
47. Wischnewsky, M. B., Candreva, A., Bacchi, B., Cammann, V. L., Kato, K., Szawan, K. A., Templin, C. (2019). Prediction of short-and long-term mortality in takotsubo syndrome: the InterTAK Prognostic Score. *European journal of heart failure*, 21(11), 1469-1472. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.1561>
48. Scally, C., Rudd, A., Mezincescu, A., Wilson, H., Srivanasan, J., Horgan, G., Dawson, D. K. (2018). Persistent long-term structural, functional, and metabolic changes after stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Circulation*, 137(10), 1039-1048. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031841>
49. Scally, C., Abbas, H., Ahearn, T., Srinivasan, J., Mezincescu, A., Rudd, A., Dawson, D. K. (2019). Myocardial and systemic inflammation in acute stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Circulation*, 139(13), 1581-1592. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037975>
50. Isogai, T., Matsui, H., Tanaka, H., Fushimi, K., Yasunaga, H. (2016). Early β -blocker use and in-hospital mortality in patients with Takotsubo cardiomyopathy. *Heart*, 102(13), 1029-1035. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308712>
51. Santoro, F., Stiermaier, T., Tarantino, N., De Gennaro, L., Moeller, C., Guastafierro, F., Eitel, I. (2017). Left ventricular thrombi in Takotsubo syndrome: incidence, predictors, and management: results from the GEIST (German Italian Stress Cardiomyopathy) Registry. *Journal of the American Heart Association*, 6(12), e006990. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006990>
52. D'Ascenzo, F., Gili, S., Bertaina, M., Iannaccone, M., Cammann, V. L., Di Vece, D., Templin, C. (2020). Impact of aspirin on takotsubo syndrome: a propensity score-based analysis of the InterTAK Registry. *European journal of heart failure*, 22(2), 330-337. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.1698>
53. Rizzetto, F., Lia, M., Widmann, M., Tavella, D., Zanolli, L., Pighi, M., Ribichini, F. L. (2022). Prognostic impact of antiplatelet therapy in Takotsubo syndrome: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Heart Failure Reviews*, 1-12. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10099-5>

Такоцубо синдромының дамуының патофизиологиялық аспектілері

Бикташев Д.¹, Трофимова С.², Кубекова С.³, Риб Е.⁴, Хошанов Е.⁵, Аскарова К.⁶

¹ Гастроэнтерология, эндокринология және пульмонология курстарымен ішкі аурулар кафедрасының доценті, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: biktashevdamir@gmail.com

² Гастроэнтерология, эндокринология және пульмонология курстарымен ішкі аурулар кафедрасының доценті, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: trofimova.c@amu.kz

³ Гериатрия курсымен ішкі аурулар кафедрасының доценті, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: dr.kubekova@gmail.com

⁴ Гастроэнтерология, эндокринология және пульмонология курстарымен ішкі аурулар кафедрасының доценті, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: rib.e@amu.kz

⁵ Гастроэнтерология, эндокринология және пульмонология курстарымен ішкі аурулар кафедрасының ассистенті, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: khoshanov.e@amu.kz

⁶ Гастроэнтерология, эндокринология және пульмонология курстарымен ішкі аурулар кафедрасының доценті, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: askarovakm15@gmail.com

Түйіндеме

Такоцубо кардиомиопатиясы осте коронарлық синдромның 1%-дан 3%-ға дейінгі және ST сегментінің көтерілуімен миокард инфарктісінің 0,5%-дан 0,9%-ға дейінгі жағдайларын құрайды. Такоцубо кардиомиопатиясының жиілігі COVID-19 пандемиясы кезінде айтарлықтай артты. Аурудың клиникалық ағымы әдетте жақсы жағдайларда өтеді, бірақ өмірге қауіп төндіретін асқынуларға, мысалы, кардиогендік шок пен жүрек тоқтауға әкелуі мүмкін. Дегенмен, осы аурудың нақты патофизиологиялық механизмдері әлі анықталған жоқ, бірақ бұл патологияға арналған көптеген зерттеулер жүргізілді.

Бұл шолу мақаласында біз Такоцубо кардиомиопатиясының дамуына байланысты әлеуетті негізгі механизмдер туралы жарияланған деректерді ұсынамыз. Бұл патомеханизмдер Такоцубо кардиомиопатиясы бар науқастарға арналған жаңа оңтайлы терапевтік стратегияларды ұсынуға мүмкіндік береді.

Кілт сөздер: кардиомиопатия, осте коронарлық синдром, ишемиялық жүрек ауруы, катехоламиндер, вазоспазм.

Pathophysiological aspects of Takotsubo syndrome development

Damir Biktashev¹, Svetlana Trofimova², Saule Kubekova³, Elena Rib⁴, Yerzhan Khochshanov⁵, Karashash Askarova⁶

¹ Associate Professor, Department of Internal Medicine with courses in Gastroenterology, Endocrinology and Pulmonology, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: biktashevdamir@gmail.com

² Associate Professor, Department of Internal Medicine with courses in Gastroenterology, Endocrinology and Pulmonology, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: trofimova.c@amu.kz

³ Associate Professor, Department of Internal Medicine with Geriatrics Course, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: dr.kubekova@gmail.com

⁴ Associate Professor, Department of Internal Medicine with courses in Gastroenterology, Endocrinology and Pulmonology, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: rib.e@amu.kz

⁵ Assistant Professor, Department of Internal Medicine with courses in Gastroenterology, Endocrinology and Pulmonology, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: khoshanov.e@amu.kz

⁶ Associate Professor of the Department of Internal Medicine with courses in Gastroenterology, Endocrinology and Pulmonology, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: askarovakm15@gmail.com

Abstract

Takotsubo cardiomyopathy accounts for 1% to 3% of cases of acute coronary syndrome and 0.5% to 0.9% of cases of ST-segment elevation myocardial infarction. The incidence of Takotsubo cardiomyopathy significantly increased during the COVID-19 pandemic. The clinical course of the disease is usually benign, but it can lead to life-threatening complications such as cardiogenic shock and cardiac arrest. However, the precise pathophysiological mechanisms of this disease remain unclear, although many studies have been dedicated to this pathology.

In this review article, we present published data on potential key mechanisms related to the development of Takotsubo cardiomyopathy. These pathomechanisms may suggest new optimal therapeutic strategies for patients with Takotsubo cardiomyopathy.

Keywords: cardiomyopathy, acute coronary syndrome, ischemic heart disease, catecholamines, vasospasm.