Евдокимов Д. С., Феоктистова В. С., Болдуева С. А., Ермолов С. Ю., Гайковая Л. Б.
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Дисфункция эндотелия у больных с синдромом такоцубо и ее роль в остром и отдаленном периодах заболевания

Цель	Оценка функциональной активности эндотелия при помощи аппарата Endo-PAT2000 до и после ментальных стресс-проб у больных с синдромом такоцубо (СТ) в остром и отдаленном периодах заболевания и сопоставление полученных данных с лабораторными маркерами дисфункции эндотелия (ДЭ).
Материал и методы	В исследование включены 45 пациентов с СТ (средний возраст 63,5±13,7 года) и 40 здоровых добровольцев (контрольная группа – КГ). Всем пациентам основной группы в остром (первые 7–14 дней) и в отдаленном периодах заболевания (через 1 и 2 года) и лицам из КГ проводилось исследование функции эндотелия на аппарате Endo-PAT 2000 с определением индекса реактивной гиперемии (RHI) до и после ментальных стресс-проб. Кроме того, пациентам с СТ через 2 года наблюдения и лицам из КГ определяли уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) и количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК).
Результаты	В остром периоде заболевания у всех больных с СТ (n=45) выявлялась дисфункция эндотелия (ДЭ): RHI был ниже порогового уровня 1,67, при этом у 42 (93,3%) человек после ментального стресса сохранялся сниженный RHI. Через год (n=40) ДЭ в покое была выявлена у 16 (40%) человек, и достоверно вырос средний RHI. На фоне ментального стресса через год у 28 (70%) больных с СТ в анамнезе определялась ДЭ. Через 2 года (n=44) RHI в покое был ниже нормы у 19 (43,2%) человек. На фоне ментальных стресс-проб через 2 года у 29 (65,9%) больных воспроизводилась ДЭ (RHI ≤1,67). В КГ только у 10% обследованных RHI был ниже нормы, что было достоверно меньше, чем в основной группе больных с СТ в остром и отдаленном периодах (p<0,05). Средние значения лабораторных маркеров ДЭ также статистически значимо различались между пациентами с СТ в отдаленном периоде заболевания (n=41) и КГ (n=40; p<0,01).
Заключение	У пациентов с СТ в большинстве случаев в остром и отдаленном периодах заболевания наблюдается аномальная сосудистая реактивность как в покое, так и при ментальном стрессе. Лабораторные маркеры дисфункции эндотелия – ЭТ-1 и ЦЭК – могут быть использованы в клинической практике для оценки риска возникновения СТ.

Ключевые слова	Синдром такоцубо; дисфункция эндотелия; микроциркуляция; ментальный стресс
Для цитирования	Evdokimov D.S., Feoktistova V.S., Boldueva S.A., Ermolov S.Yu., Gaykovaya L.B. Endothelial Dysfunction in Patients With Takotsubo Syndrome and its Role in Acute and Long Terms Of the Disease. Kardiologiia. 2023;63(3):21–27. [Russian: Евдокимов Д.С., Феоктистова В.С., Болдуева С.А., Ермолов С.Ю., Гайковая Л.Б. Дисфункция эндотелия у больных с синдромом такоцубо и ее роль в остром и отдаленном периодах заболевания. Кардиология. 2023;63(3):21–27].

Автор для переписки Феоктистова Валерия Сергеевна. E-mail: lerissima@yandex.ru

Синдром такоцубо (СТ) 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 [1].

Патофизиология СТ сложна и до конца не изучена; механизмы, которые лежат в основе заболевания, продолжают исследоваться, но ведущими в настоящее время считаются прямое кардиотоксическое действие катехоламинов, выделяющихся с избытком в ответ на физический или эмоциональный стресс, а также дисфункция коронарных микрососудов, включающая спазм микрососудов за счет чрезмерной стимуляции катехоламинами альфа-адренорецепторов. Ведущим фактором, способствующим возникновению дисфункции коронарных микрососудов и вазоконстрикции, является дисфункция эндотелия (ДЭ), сопровождающаяся повышением синтеза эндотелийзависимых сосудосуживающих факторов, в частности, эндотелина-1 (ЭТ-1) [2].

Значение ДЭ в развитии многих заболеваний сердечно-сосудистой системы общеизвестно. Однако исследований на эту тему при СТ немного, тем не менее роль микроциркуляторных нарушений в патогенезе СТ подтверждена разными методами. В остром периоде заболевания у больных с СТ выявлено снижение резерва коронарного кровотока при трансторакальной допплерографии и позитронно-эмиссионном томографическом сканировании [2]. Кроме того, в острой

фазе СТ обнаружен феномен «замедленного кровотока», выявляемый при выполнении коронарографии, который объясняют дисфункцией коронарных микрососудов [2]. Наконец, по данным биопсии миокарда, у пациентов с СТ наблюдался индуцированный катехоламинами апоптоз эндотелиальных клеток микрососудистого русла [2].

Однако остаются открытыми ряд вопросов: сохраняется ли ДЭ после нормализации уровня катехоламинов в крови и восстановления сократимости ЛЖ или она носит транзиторный характер, является ли нарушение функциональной активности эндотелия причиной или следствием перенесенного заболевания и связано ли последнее с лабораторными маркерами ДЭ.

Цель

Оценка функциональной активности эндотелия при помощи аппарата Endo-PAT2000 до и после ментальных стресс-проб у больных с СТ в остром и отдаленном периодах заболевания и сопоставление полученных данных с лабораторными маркерами ДЭ.

Материал и методы

Проведено контролируемое проспективное исследование на базе ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова». Протокол исследования соответствует положениям Хельсинкской декларации, был одобрен локальным этическим комитетом.

Критерием включения в основную группу был верифицированный на основании международных критериев interTAK (согласительный документ ЕОК 2018 г.) диагноз СТ [1]. Контрольную группу (КГ) составили лица, сопоставимые с основной группой по полу и возрасту, не имеющие острых и хронических сердечно-сосудистых заболеваний, за исключением умеренной артериальной гипертензии (I стадия и 1-я степень).

В основную группу включены 45 пациентов с СТ, из них 40 (88,9%) женщин, средний возраст составил 63,5±13,7 года. В КГ вошли 40 человек, из них 39 (97,5%) женщин, средний возраст 66,6±10,4 года (табл. 1). Все участники подписали добровольное информирование согласие.

Всем обследуемым в основной группе в остром (первые 7–14 дней от начала заболевания) и в отдаленном периодах (через 1 год – 1-й визит и через 2 года – 2-й визит) и лицам из КГ исследовали функцию эндотелия на аппарате Endo-PAT 2000 с определением индекса реактивной гиперемии – RHI. Кроме того, пациентам с СТ на 2-м визите и лицам из КГ определяли уровень ЭТ-1 и количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) из расчета на 3×10^5 лейкоцитов.

Таблица 1. Общая характеристика исследуемых групп

Показатель	Основная группа (СТ; n=45)	Контрольная группа (n=40)	p
Женщины, n (%)	40 (88,9)	39 (97,5)	нд
Возраст, годы	63,5±13,7	66,6±10,4	нд
ИМТ >25 кг/м^2	21 (46,7)	21 (52,5)	нд
Курение, n (%)	7 (15,6)	6 (15)	нд
Артериальная гипертензия, n (%)	32 (71,1)	25 (62,5)	нд
Фибрилляция/трепетание предсердий, пароксизмальная форма, n (%)	6 (13,3)	0	<0,05
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	2 (4,4)	0	нд
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	12 (26,7)	0	<0,05
Цереброваскулярные заболевания, n (%)	2 (4,4)	0	нд
Сахарный диабет, n (%)	4 (8,9)	1 (2,5)	нд
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, n (%)	36 (80)	25 (62,5)	нд

СТ – синдром такоцубо; ИМТ – индекс массы тела; нд – недостоверно.

Подсчет количества ЦЭК в периферической крови осуществлялся на проточном цитофлуориметре CY TOMICS FC 500 с использованием меченных флуорохромами моноклональных антител к поверхностным маркерам клеток: CD 146-PE (фикоэритрин) в качестве метки для ЦЭК и CD 45-PC 5 (фикоэритрин + цианин 5,) как панлейкоцитарного маркера. Для исследования использовали цельную венозную кровь, собранную натощак в утренние часы из локтевой вены в стерильные вакуумные пробирки, содержащие 100 мкл 0,5 М этилендиаминтетраацетата (pH 8,0) в качестве антикоагулянта.

Содержание ЭТ-1 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа при помощи фотометра для микропланшет 680, с использованием реагентов ELISA Kit для ЭТ-1. Сбор крови осуществляли натощак в утренние часы из локтевой вены в стерильные вакуумные пробирки, на стенки которых для ускорения свертывания крови нанесен активатор образования сгустка (диоксид кремния).

Инструментальную оценку функции эндотелия при помощи аппарата EndoPAT 2000 проводили по стандартной методике [3]. Значение RHI ранжировали на 2 группы: RHI 1,67 и ниже свидетельствовал о ДЭ, RHI в диапазоне 1,68–3,0 считался критерием нормальной функции эндотелия [3].

Для воспроизведения ментального стресса в лабораторных условиях проводили серию стресс-тестов, согласно протоколу, предложенному Д. Ю. Алексеевой и соавт. [4]: ментальный стресс-тест Струпа (МТС), тест

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2023;63(3). DOI: 10.18087/cardio.2023.3.n2364

на арифметический счет (АС), проба воспроизведения/возврата гнева (ВГ), проба «разговор о болезни» (РБ). Данные тесты достаточно просты для выполнения у людей разного возраста и уровня образования.

Экспериментальный протокол влияния стресс-проб на функциональную активность эндотелия включал 3 этапа:

1. Исследование функции эндотелия при помощи аппарата EndoPAT 2000 в покое (15 мин);
2. Последовательное выполнение комплекса ментальных стресс-тестов (МТС, ВГ, АС, РБ);
3. Определение наличия ДЭ на аппарате EndoPAT 2000 после ментальных стресс-тестов.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программы Statistica 10. Средние величины описаны в виде среднего и стандартного отклонения (M±SD), за исключением ЭТ-1 и ЦЭК, значения которых представлены в виде медианы и квартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Для сопоставления частот в группах применяли критерий хи-квадрат. Статистическую значимость различий оценивали с помощью U-теста Манна–Уитни. Корреляционный анализ выполняли при помощи ранговой корреляции Спирмена. Для определения пороговых концентраций ЭТ-1 и ЦЭК в крови и оценки их диагностической эффективности использовали ROC-кривые. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину p<0,05.

Результаты

При исследовании функциональной активности эндотелия в покое на аппарате EndoPAT 2000 в остром периоде заболевания у всех больных с СТ индекс реактивной гиперемии RHI был ниже порогового значения 1,67, при этом после ментального стресса в этот период наблюдалось статистически значимое прогрессирование ДЭ (табл. 2).

Через год по сравнению с острым периодом заболевания уменьшилось число пациентов с низким RHI (p<0,001): ДЭ (RHI ≤1,67) в покое была выявлена только у 16 (40%) человек, и достоверно вырос средний RHI (см. табл. 2). Однако после ментальных стресс-тестов в подгруппе пациентов с исходно нормальным RHI (n=24) у 13 (54,2%) пациентов была выявлена ДЭ, при этом в подгруппе с исходно низким RHI (n=16) у 1 человека отмечался прирост RHI до нормальных значений, а у остальных сохранялась ДЭ.

Таким образом, на фоне эмоционального стресса через год от момента возникновения заболевания у 70% (n=28) больных с СТ в анамнезе выявлялась ДЭ.

Через 2 года RHI в покое был ниже нормы у 19 (43,2%) человек, т. е. только у 50% больных по сравнению с острым периодом заболевания (p<0,001), однако число пациентов с ДЭ достоверно не различалось на 1-м визите (n=16) и на 2-м визите (n=19). Вместе с тем средние значения RHI на 2-м визите достоверно отличались от таковых в острый период, но оставались на таком же уровне по сравнению с 1-м визитом (табл. 2). На фоне ментальных стресс-проб через 2 года от острого эпизода СТ ДЭ (RHI ≤1,67) воспроизводилась у 29 (65,9%) больных: 17 человек с исходно сниженным RHI и 12 из числа тех, у кого до стресс-теста ДЭ не выявлена. В остальных случаях (15 пациентов) после ментального стресса RHI был >1,67.

В КГ в покое только у 10% RHI был ниже нормы, что было достоверно меньше, чем в основной группе больных с СТ в остром периоде – 100% (p<0,001); кроме того, на 1-м визите – 40% (p<0,01) и на 2-м визите – 43,2% (p<0,001). Средний RHI достоверно различался в основной группе и КГ (табл. 2).

После ментального стресса только у 1 человека в КГ без ДЭ исходно RHI снижался до уровня дисфункции ≤1,67, при этом в целом в КГ отмечался прирост среднего RHI на фоне стресса (табл. 2).

При сравнении основной группы и КГ по числу лиц, у которых наблюдалось снижение RHI после стресс-тестов, были выявлены высокодостоверные различия в остром периоде (p<0,001), через год (p<0,001) и через 2 года (p<0,001; табл. 2).

Средние значения лабораторных маркеров ДЭ статистически значимо различались между пациентами с СТ в отдаленном периоде заболевания (n=41) и КГ (n=40): ЭТ-1 1,25 [0,69; 2,33] и 0,95 [0,43; 1,43] пг/мл

Таблица 2. Средние значения RHI до и после ментальных стресс-проб в исследуемых группах

Параметр	Основная группа (СТ)			Контрольная группа (n=40)	p
	7–14 дней (n=40)	1 год (n=40)	2 года (n=40)		
RHI до стресс-теста	1,48±0,17	1,74±0,19	1,70±0,21	1,88±0,29	p_{1-4} <0,001; p_{2-4} <0,05 p_{3-4} <0,01; p_{1-2} <0,001 p_{1-3} <0,001; p_{2-3} – нд
RHI после стресс-теста	1,42±0,17	1,57±0,21	1,60±0,17	2,17±0,49	p_{1-4} <0,001; p_{2-4} <0,001 p_{3-4} <0,001; p_{1-2} <0,001 p_{1-3} <0,001; p_{2-3} – нд
p	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	–

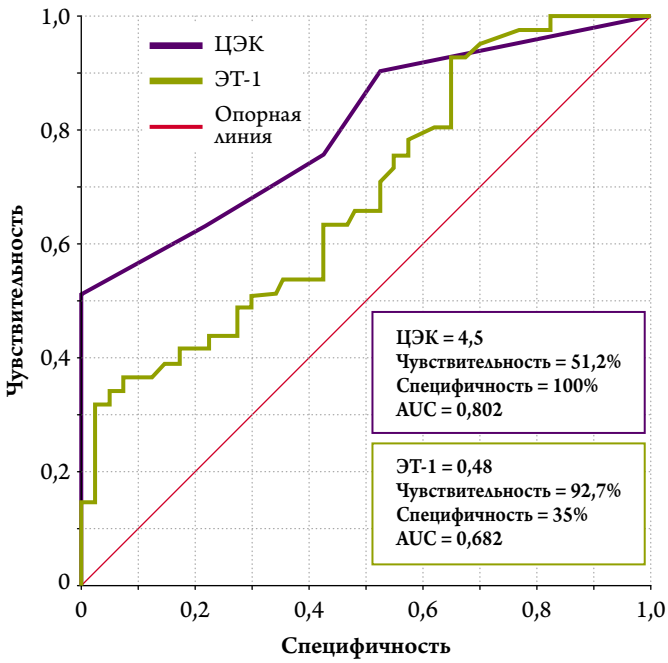
СТ – синдром такоцубо; нд – недостоверно; 1 – острый период СТ (7–14 дней); 2 – первый визит, 3 – второй визит, 4 – контрольная группа.

Таблица 3. Уровень лабораторных маркеров дисфункции эндотелия в зависимости от RHI в исследуемых группах

Параметр	Группа	RHI ≤1,67	RHI >1,67	p
ЭТ-1, пг/мл	СТ	2,42 [1,57; 6,03]	0,77 [0,51; 1,11]	<0,001
	КГ	1,72 [1,62; 2,44]	0,76 [0,41; 1,22]	<0,01
ЦЭК, клеток/3×10^5 лейкоцитов	СТ	7,0 [6,0; 15,0]	2 [1; 3]	<0,001
	КГ	3,5 [3; 4]	0 [0; 2]	<0,01

RHI – индекс реактивной гиперемии; ЭТ-1 – эндотелин-1; ЦЭК – циркулирующие эндотелиальные клетки; СТ – синдром такоцубо; КГ – контрольная группа.

Рисунок 1. ROC-кривые чувствительности и специфичности для циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) и эндотелина-1 (ЭТ-1)



соответственно (p<0,01), ЦЭК 5 [2; 7] и 1 [0; 2] клеток/3×10^5 лейкоцитов соответственно (p<0,0001).

Уровень ЭТ-1 и ЦЭК был достоверно выше как в группе больных, так и в КГ среди лиц с ДЭ (RHI ≤1,67) по сравнению с теми, у кого RHI был в пределах нормы (табл. 3).

При построении ROC-кривых (рис. 1) мы установили, что уровень ЭТ-1 выше 0,48 пг/мл увеличивал относительный риск – ОР возникновения СТ в 3,4 раза (95% доверительный интервал – ДИ 1,18–9,58; p<0,05), а количества ЦЭК более 5 клеток/3×10^5 лейкоцитов – в 3 раза (95% ДИ 2,10–4,29; p<0,001). Вычисленные для обоих показателей площади под кривой (AUC) составили: для ЭТ-1 0,68 (95% ДИ 0,57–0,80; p<0,001) и для ЦЭК 0,80 (95% ДИ 0,71–0,90; p<0,001), что в соответствии с экспертной шкалой для количественной оценки клинической значимости теста характеризует качество моделей как хорошее.

В общей группе у всех испытуемых обнаружена сильная прямая связь (r=0,82) между уровнями ЭТ-1 и ЦЭК в крови (p<0,05), а также сильная обратная связь между значениями RHI и ЭТ-1 (r=–0,91; p<0,05), RHI и ЦЭК (r=–0,88; p<0,05). Сопоставимые данные получены и отдельно в группе пациентов с СТ: RHI и ЭТ-1 (r=–0,92; p<0,05), RHI и ЦЭК (r=–0,92; p<0,05), ЭТ-1 и ЦЭК (r=0,89; p<0,05); в КГ: RHI и ЭТ-1 (r=–0,90; p<0,05), RHI и ЦЭК (r=–0,86; p<0,05), ЭТ-1 и ЦЭК (r=0,75; p<0,05).

Полученные связи между анализируемыми лабораторно-инструментальными показателями сохранялись при разделении исследуемых на подгруппы с ДЭ и без ДЭ. В основной группе у больных с ДЭ (n=19): RHI и ЭТ-1 (r=–0,83; p<0,05); RHI и ЦЭК (r=–0,75; p<0,05), ЦЭК и ЭТ-1 (r=0,87; p<0,05); у пациентов без ДЭ (n=22): RHI и ЭТ-1 (r=–0,80; p<0,05); RHI и ЦЭК (r=–0,69; p<0,05); ЦЭК и ЭТ-1 (r=0,72; p<0,05).

Обсуждение

В настоящее время ДЭ рассматривается в качестве ведущего фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и неблагоприятных исходов [5].

По результатам нашего исследования, у всех пациентов с СТ в первые 14 дней заболевания наблюдалась ДЭ, что согласуется с опубликованными ранее данными [6]. Так, R. Carbonara и соавт. [6] установили, что у больных с СТ (n=50) в первые 12 ч с момента поступления в стационар имеется низкое значение FMD (Flow Mediated Dilatation – показатель, измеренный с помощью ультразвуковой допплерографии на плечевой артерии после 5-минутной ее окклюзии манжетой для определения уровня артериального давления), однако прирост его наблюдали уже через 6,38±1,65 дня [6]. Сопоставимые данные получены коллективом отечественных авторов (Е. Васильева и соавт.), которые проводили оценку FMD у больных с СТ (n=4), острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST (n=18) и 26 женщин КГ в первые сутки и через 7–21 день [7]. Значение FMD в первые 24 ч заболевания у пациенток с СТ было достоверно ниже, чем в группах сравнения, однако при повторном исследовании через 1–3 нед достоверных различий между группами не выявили [7].

В настоящем исследовании для оценки ДЭ использовался хорошо себя зарекомендовавший плетизмографи-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2023;63(3). DOI: 10.18087/cardio.2023.3.n2364

ческий метод регистрации амплитуды периферического артериального тона при пробе с окклюзией сосуда на аппарате EndoPAT 2000, описанный выше. EndoPAT 2000 – единственный в мире комплекс для неинвазивной оценки нарушений эндотелийзависимой вазодилатации, результаты которого были сопоставимы с данными интракоронарных проб с ацетилхолином [8]. Метод с 2003 г. одобрен FDA [9], имеет европейский сертификат качества CE; методика измерения периферического артериального тонуса включена в протокол Фрамингемского исследования. Согласно данным P. Bonetti и соавт., пороговое значение RHI ≤1,67, вычисленного с помощью аппарата EndoPAT 2000, свидетельствует о ДЭ с чувствительностью 82% и специфичностью 77% [10].

В работе А. С. Липуновой и соавт. [11] при использовании прибора EndoPAT 2000 у пациентов с дисфункцией коронарных микрососудов, доказанной с помощью позитронно-эмиссионной томографии с 82Rb-хлоридом в условиях нагрузочных проб (холодовая проба и тест с дипиридамолом), в 91,4% случаев подтверждено наличие ДЭ (RHI ≤1,67). Таким образом, с помощью EndoPAT 2000 можно неинвазивно оценивать дисфункцию коронарных микрососудов, а именно – нарушения эндотелийзависимой вазодилатации, что было принципиально важным для решения поставленных нами задач у больных с СТ.

В настоящем исследовании мы впервые изучали функцию эндотелия у больных с СТ в условиях ментального стресс-теста. L. Ghiadoni и соавт. [12] одними из первых в 2000 г. описали возникновение транзиторной ДЭ в ответ на психический стресс у 10 условно здоровых мужчин и у 8 мужчин с инсулиннезависимым сахарным диабетом. Механизмы стресс-индуцированной ДЭ авторы объясняют избыточной симпатической стимуляцией и локальным повышением уровня норадреналина, уменьшением синтеза оксида азота (NO) эндотелиоцитами, снижением уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и увеличением секреции вазоконстриктора ЭТ-1 [13, 14]. Кроме того, психический стресс провоцирует окислительный стресс, который усугубляет ДЭ, способствуя дополнительному высвобождению ЭТ-1 и ангиотензина II, и нейтрализует действие сосудорасширяющих молекул [15].

Нами установлено, что в острой фазе СТ в покое ДЭ имелась у 100% пациентов, и в 78% случаев становилась значительно более тяжелой при провокации у пациентов экспериментального психического стресса.

Следует отметить, что S. Sullivan и соавт. [16] приводят данные о том, что у женщин при воспроизведении психического стресса (возврат гнева) наблюдается более выраженная ДЭ, чем у мужчин. Оценка ДЭ в этой работе проводилась также с помощью EndoPAT, но у пациентов с ишемической болезнью сердца. В то же время V. Vaccarino и соавт. [17] при оценке RHI методом EndoPAT во время и после стресс-теста (возврат гнева) у женщин и мужчин с ИМ в анамнезе (примерно 5 мес) и в КГ отметили, что у женщин чаще наблюдается такое явление, как постстрессовая ДЭ. Таким образом, полученные нами данные о значительном снижении RHI после стресс-проб у пациентов с острой формой СТ, которая чаще встречается у женщин, являются ожидаемыми.

В отдаленном периоде в покое ДЭ среди наших больных с СТ наблюдалась реже: в 40% случаев через год и в 43,2% – через 2 года. Однако после воспроизведения психического стресса острая ДЭ была выявлена у 70% больных на 1-м визите и у 66% пациентов на 2-м визите. В ранее опубликованных работах мы нашли подтверждение этим данным. Так, S. M. Patel и соавт. [18] показали, что через 5 мес от дебюта СТ у 9 из 10 пациентов с восстановленной сократимостью ЛЖ при выполнении внутрикоронарных проб с ацетилхолином и аденозином были признаки дисфункции коронарных микрососудов. G. Barletta и соавт. [19] через 688 дней от момента возникновения заболевания наблюдали у пациентов с СТ (n=17) появление зон нарушения сократимости ЛЖ и снижение коронарного кровотока в ответ на холодовую пробу, оценка перфузии миокарда в этой работе проводилась с помощью эхокардиографии.

Рецидив СТ встречается в 4,7–5% случаев при наблюдении на протяжении 10 лет [20]. Предикторы развития рецидива заболевания неизвестны, однако выявленное в нашем исследовании снижение RHI как в покое, так и после ментального стресса в остром и отдаленном периодах СТ, вероятно, может свидетельствовать о повышении риска рецидива у больных данной когорты.

Следует отметить, что в настоящем исследовании мы подтвердили данные литературы о том, что у здоровых людей в ответ на психический стресс коронарный кровоток должен увеличиваться в результате расширения микрососудистого русла [21]. У практически здоровых женщин в КГ после ментального стресса наблюдался достоверный прирост среднего значения RHI (табл. 2).

В нашей работе впервые проводилось определение уровня ЭТ-1 у больных с СТ в отдаленном периоде заболевания и было показано, что он достоверно выше, чем в КГ. Ранее исследование содержания ЭТ-1 выполнялось только у пациентов с СТ в острой фазе. Так, M. Jaguszewski и соавт. [22] показали, что уровень ЭТ-1 у больных с СТ выше, чем в группе здоровых лиц, но не различается между пациентами с ОИМ с подъемом сегмента ST и СТ. Эти данные, как нам кажется, являются вполне закономерными с учетом патогенеза СТ и ОИМ.

Относительно количества ЦЭК в периферической крови у больных с СТ в отдаленном периоде до настоящего времени не было никакой информации. ЦЭК – это

зрелые дифференцированные клетки, которые отделяются от стенки эндотелия в процессе его повреждения и потому могут выступать прямым клеточным признаком ДЭ [23]. Количество ЦЭК в периферической крови у здоровых людей крайне мало, поскольку в отсутствие патологических состояний процесс обновления эндотелия происходит медленно, а нежизнеспособные эндотелиальные клетки быстро удаляются из кровотока ретикулоэндотелиальной системой [23]. Однако отмечается увеличение количества ЦЭК у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [24]. Полученные нами данные о значительно более высоком уровне ЦЭК у пациентов через 2 года после перенесенного СТ свидетельствуют в пользу того, что ДЭ является скорее не следствием, а причиной возникновения СТ.

Как следовало ожидать, в группе больных с СТ и в КГ уровни ЭТ-1 и ЦЭК были достоверно более высокими у лиц с ДЭ, доказанной при помощи EndoPAT 2000. Лабораторные показатели, свидетельствующие о ДЭ, имели сильную связь между собой и со значением RHI.

В нашей работе, согласно данным ROC-анализа, диагностическую ценность в отношении риска развития СТ продемонстрировали уровни ЭТ-1 (чувствительность 92,7%, специфичность 35%) и ЦЭК (чувствительность 51,2%, специфичность 100%). Кроме того, мы выяснили, что превышение уровня ЭТ-1 0,48 пг/мл увеличивало ОР возникновения СТ в 3,4 раза (95% ДИ 1,18–9,58; p<0,05), а количества ЦЭК более 5 клеток/3×10^5 лейкоцитов – в 3 раза (95% ДИ 2,10–4,29; p<0,001). Эти данные предполагают возможность использования уровня ЭТ-1 и ЦЭК в клинической практике для диагностики ДЭ и расчета вероятности возникновения СТ, что, однако, требует дальнейшего подтверждения.

Выводы

1. У пациентов с синдромом такоцубо в большинстве случаев в остром и отдаленном периодах заболевания наблюдается аномальная реактивность сосудов как в покое, так и в ответ на ментальный стресс.
2. Нарушение вазомоторной реакции вследствие дисфункции эндотелия может рассматриваться в качестве фактора, способствующего развитию синдрома такоцубо.
3. Лабораторные маркеры дисфункции эндотелия – эндотелин-1 и циркулирующие эндотелиальные клетки, а также результаты EndoPAT2000 могут быть использованы в клинической практике для оценки риска возникновения синдрома такоцубо.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 04.12.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. European Heart Journal. 2018;39(22):2032–46. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy076
2. Boldueva S.A., Evdokimov D.S. Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: concept, epidemiology, pathogenesis. Part I. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(3S):108–19. [Russian: Болдуева С.А., Евдокимов Д.С. Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: понятие, эпидемиология, патогенез. Часть I. Российский кардиологический журнал. 2022;27(3S):108-19]. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4993
3. Itamar Medical Ltd. Endo PATTM2000 Device User Manual. Av. at: https://www.itamar-medical.com/wp-content/uploads/2019/07/OM1695214.pdf.
4. Alekseeva D.Yu., Tsurinova E.A., Solntsev V.N., Mamontov O.V., Treshkur T.V. The role of the mental stress-tests examination of patients with ventricular arrhythmia. Translational Medicine. 2016;3(2):6–16. [Russian: Алексеева Д.Ю., Цуринова Е.А., Солнцев В.Н., Мамонтов О.В., Трешкур Т.В. Роль ментальных проб при обследовании больных с желудочковой аритмией. Трансляционная медицина. 2016;3(2):6-16]
5. Kobzeva N.D. Features of endothelial dysfunction in patients with atherosclerotic lesions of various vascular beds. Medical Almanac. 2022;1(70):29–36. [Russian: Кобзева Н.Д. Особенности эндотелиальной дисфункции у пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов. Медицинский альманах. 2022;1(70):29-36]
6. Carbonara R, Giardinelli F, Pepe M, Luzzi G, Panettieri I, Vulpis V et al. Correlation between endothelial dysfunction and myocardial damage in acute phase of Tako-Tsubo cardiomyopathy: brachial flow mediated dilation as a potential marker for assessment of patient with Tako-Tsubo. Heart and Vessels. 2018;33(3):291–8. DOI: 10.1007/s00380-017-1062-8
7. Vasilieva E, Vorobyeva I, Lebedeva A, Urazovskaya I, Kalinskaya A, Skrypnik D et al. Brachial Artery Flow-mediated Dilation in Patients with Tako-Tsubo Cardiomyopathy. The American Journal of Medicine. 2011;124(12):1176–9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.05.033
8. Pokrovsky A.V., Kulbak V.A., Fedorov E.E. Evaluation of the index of reactive hyperemia as an indicator of the degree of endothelial dysfunction in patients with atherosclerotic lesions of peripheral arteries. High-tech medicine. 2016;3(4):5–11. [Russian: Покровский А.В., Кульбак В.А., Федоров Е.Е. Оценка индекса реактивной гиперемии, как индикатора степени эндотелиальной дисфункции у больных с атеросклеротическим поражением периферических артерий. Высокотехнологическая медицина. 2016;3(4):5-11]
9. Martin B-J, Gurtu V, Chan S, Anderson TJ. The relationship between peripheral arterial tonometry and classic measures of endothelial function. Vascular Medicine. 2013;18(1):13–8. DOI: 10.1177/1358863X12468194
10. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. Journal of the American College of Cardiology. 2004;44(11):2137–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.08.062

11. Lipunova A.S., Boldueva S.A., Leonova I.A., Kolesnichenko M.G., Ryzhkova D.V., Kecherukova A.V. et al. The role of endothelial dysfunction in the genesis of cardiac syndrome X. Preventive and clinical medicine. 2013;1(46):38–42. [Russian: Липунова А.С., Болдуева С.А., Леонова И.А., Колесниченко М.Г., Рыжкова Д.В., Кечерукова А.В. и др. Роль дисфункции эндотелия в генезе кардиального синдрома Х. Профилактическая и клиническая медицина. 2013;1(46):38-42]
12. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M et al. Mental Stress Induces Transient Endothelial Dysfunction in Humans. Circulation. 2000;102(20):2473–8. DOI: 10.1161/01.CIR.102.20.2473
13. Sara JDS, Lerman LO, Lerman A. The endothelium is a key player in the vascular response to acute mental stress. European Heart Journal. 2021;42(39):4089–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab510
14. Sher LD, Geddie H, Olivier L, Cairns M, Truter N, Beselaar L et al. Chronic stress and endothelial dysfunction: mechanisms, experimental challenges, and the way ahead. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2020;319(2):H488–506. DOI: 10.1152/ajpheart.00244.2020
15. Sara JDS, Toya T, Ahmad A, Clark MM, Gilliam WP, Lerman LO et al. Mental Stress and Its Effects on Vascular Health. Mayo Clinic Proceedings. 2022;97(5):951–90. DOI: 10.1016/j.mayocp.2022.02.004
16. Sullivan S, Hammadah M, Al Mheid I, Wilmot K, Ramadan R, Alkhoder A et al. Sex Differences in Hemodynamic and Microvascular Mechanisms of Myocardial Ischemia Induced by Mental Stress. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2018;38(2):473–80. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309535
17. Vaccarino V, Sullivan S, Hammadah M, Wilmot K, Al Mheid I, Ramadan R et al. Mental Stress–Induced-Myocardial Ischemia in Young Patients With Recent Myocardial Infarction: Sex Differences and Mechanisms. Circulation. 2018;137(8):794–805. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030849
18. Patel SM, Lerman A, Lennon RJ, Prasad A. Impaired coronary microvascular reactivity in women with apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress cardiomyopathy). European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2013;2(2):147–52. DOI: 10.1177/2048872613475891
19. Barletta G, Del Pace S, Boddi M, Del Bene R, Salvadori C, Bellandi B et al. Abnormal coronary reserve and left ventricular wall motion during cold pressor test in patients with previous left ventricular ballooning syndrome. European Heart Journal. 2009;30(24):3007–14. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp325
20. Santoro F, Mallardi A, Leopizzi A, Vitale E, Rawish E, Stiermaier T et al. Current Knowledge and Future Challenges in Takotsubo Syndrome: Part 2 — Treatment and Prognosis. Journal of Clinical Medicine. 2021;10(3):468. DOI: 10.3390/jcm10030468
21. Ma H, Guo L, Fei H, Yin H, Wang H, Bai B et al. Assessing mental stress on myocardial perfusion and myocardial blood flow in women without obstructive coronary disease: protocol for a mechanistic clinical trial. BMJ open. 2020;10(12):e038362. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-038362
22. Jaguszewski M, Osipova J, Ghadri J-R, Napp LC, Widera C, Franke J et al. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. European Heart Journal. 2014;35(15):999–1006. DOI: 10.1093/eurheartj/eht392
23. Feoktistova V.S., Vavilova T.V., Sirotkina O.V., Boldueva S.A., Gaikovaia L.B., Leonova I.A. et al. A new approach to assessing dysfunction endothelium: determination of the number of circulating endothelial cells by flow cytometry. Clinical laboratory diagnostics. 2015;60(4):23–39. [Russian: Феоктистова В.С., Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Болдуева С.А., Гайковая Л.Б., Леонова И.А. и др. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия: определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии. Клиническая лабораторная диагностика. 2015;60(4):23-39]
24. Topuzova M.P., Alekseeva T.M., Vavilova T.V., Sirotkina O.V., Klocheva E.G. Circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells as a marker of endothelial dysfunction in hypertensive patients survived after ischemic stroke (review). Arterial Hypertension. 2018;24(1):57–64. [Russian: Топузова М.П., Алексеева Т.М., Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Клочева Е.Г. Циркулирующие эндотелиоциты и их предшественники как маркер дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт (обзор). Артериальная гипертензия. 2018;24(1):57-64]. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-1-57-64