

## СИНДРОМ ТАКОЦУБО В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

**АБДРАХМАНОВА АЛСУ ИЛЬДУСОВНА**, канд. мед. наук, доцент кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 74, e-mail: alsuchaa@mail.ru

**ЦИБУЛЬКИН НИКОЛАЙ АНАТОЛЬЕВИЧ**, канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, рентгеноэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36

**АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ**, ORCID ID: [orcid.org/0000-0003-0009-9103](https://orcid.org/0000-0003-0009-9103); SCOPUS Author ID: 7005357664; докт. мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: namirov@mail.ru

**ГАЛИМЗЯНОВА ЛИЛИЯ АЛЬБЕРТОВНА**, зав. кардиологическим отделением ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр», Россия, 420087, Казань, ул. Карбышева, 12а

**САЙФУЛЛИНА ГУЗАЛИЯ БАРЕЕВНА**, врач лаборатории радиоизотопной диагностики ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр», Россия, 420087, Казань, ул. Карбышева, 12а

**ОСЛОПОВА ЮЛИЯ ВЛАДИМИРОВНА**, канд. мед. наук, доцент кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 74

**Реферат. Цель исследования** — анализ последних публикаций, посвященных распространенности, особенностям течения, диагностики и лечения синдрома такоцубо. **Материал и методы.** Осуществлен обзор публикаций научной и медицинской литературы, посвященных синдрому такоцубо. **Результаты и их обсуждение.** Распространенность синдрома такоцубо среди пациентов с острым коронарным синдромом составляет 1,7—2,2%. Действие катехоламинов играет ключевую роль среди патофизиологических звеньев развития этого синдрома. Выделяют несколько анатомических вариантов первичного и вторичного синдрома такоцубо. Диагностическими критериями синдрома такоцубо являются: переходящее нарушение локальной сократимости миокарда левого или правого желудочка, которому часто, но не всегда, предшествует стрессорный фактор (эмоциональный или физический); нарушение локальной сократимости обычно соответствует участкам миокарда, кровоснабжаемым более одной эпикардиальной коронарной артерией, и часто приводит к циркулярной дисфункции сегментов левого желудочка; отсутствие атеросклеротического поражения определенной коронарной артерии; впервые развившиеся и обратимые патологические изменения на электрокардиограмме (повышение или снижение сегмента ST от изоэлектрической линии, блокада левой ножки пучка Гиса; изменения зубца T и удлинение интервала Q—Tc; клинически значимое увеличение концентрации натрийуретических пептидов в течение острой фазы заболевания; положительный результат теста на тропонин (несоответствие между повышением уровня тропонина в крови и объемом миокарда с признаками дисфункции); восстановление систолической функции желудочка по данным визуализирующих исследований (в течение 3—6 мес). Основными осложнениями являются: острая сердечная недостаточность, аритмии. Частота рецидива в течение 5 лет может достигать 5—22%. Оценка прогноза должна быть индивидуальной в зависимости от вероятности рецидива, характера провоцирующего фактора и сопутствующих заболеваний. При синдроме такоцубо необходима неотложная госпитализация больного в отделение интенсивной кардиологии. Рандомизированные исследования влияния различных лекарственных средств при синдроме такоцубо отсутствуют, терапия в большинстве случаев поддерживающая. **Выводы.** Врачи должны учитывать вероятность наличия у пациентов кардиомиопатии такоцубо в случае характерной динамики клинических проявлений и данных инструментальных исследований. Это позволит минимизировать гипердиагностику ишемической болезни сердца.

**Ключевые слова:** синдром такоцубо, острый коронарный синдром, коронароангиография, инфаркт миокарда.

**Для ссылки:** Синдром такоцубо в клинике внутренних болезней / А.И. Абдрахманова, Н.А. Цибулькин, Н.Б. Амиров [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 6. — С.49—60. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(6).49-60.

## TACOTSUBO SYNDROME IN THE COURSE OF INTERNAL DISEASES

**ABDRAKHMANOVA ALSU I.**, C. Med. Sci., associate professor of the Department of clinical medicine fundamental basis of Institute of fundamental medicine and biology of Kazan Federal University, Russia, 420012, Kazan, Karl Marx str., 74, tel. 8-917-922-66-29, e-mail: alsuchaa@mail.ru

**TSIBULKIN NIKOLAY A.**, C. Med. Sci., associate professor of the Department of cardiology, roentgen-endovascular and cardiovascular surgery of Kazan State Medical Academy – Branch of the FSBEI APE RMACPE MON, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 36, e-mail: kldkgma@mail.ru

**AMIROV NAIL B.**, ORCID ID: [orcid.org/0000-0003-0009-9103](https://orcid.org/0000-0003-0009-9103); SCOPUS Author ID: 7005357664; D. Med. Sci., professor of the Department of general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: namirov@mail.ru

**GALIMZYANOVA LILYA A.**, Head of the Department of cardiology of Interregional Clinical Diagnostic Center, Russia, 420089, Kazan, Karbyshev str., 12a

**SAIFULLINA GUSALIA B.**, physician of the Laboratory of radioisotope diagnostics of Interregional Clinical Diagnostic Center, Russia, 420089, Kazan, Karbyshev str., 12a

**OSLOPOVA JULIYA V.**, C. Med. Sci., associate professor of the Department of clinical medicine fundamental basis of Institute of biology and fundamental medicine of Kazan Federal University, Russia, 420012, Kazan, Karl Marx str., 74

**Abstract. Aim.** Analysis of the latest publications on the prevalence, the features of the course, diagnosis and treatment of takotsubo syndrome has been performed. **Material and methods.** Review of scientific and medical publications devoted to takotsubo syndrome has been carried out. **Results and discussion.** The prevalence of takotsubo syndrome among patients with acute coronary syndrome is 1,7—2,2%. Catecholamines play a key role among the pathophysiological links of this syndrome. There are several distinct anatomical types of the primary and secondary takotsubo syndrome. Diagnostic criteria of the takotsubo syndrome are: transient violation of local contractility of the left or right ventricle of the myocardium, which is often, but not always, preceded by a stressor factor (emotional or physical); the violation of local contractility usually corresponds to the areas of the myocardium, which is supplied by more than 1 epicardial coronary artery, and it often leads to circular dysfunction of the left ventricular segments; the absence of atherosclerotic lesions of the coronary arteries; First developed and reversible pathological changes on the ECG (increase or decrease of the ST segment from the isoelectric line, left bundle branch blockade, changes in T wave and prolongation of Q—Tc interval, clinically significant increase in concentration of natriuretic peptides during the acute phase of the disease; positive troponin (discrepancy between increased levels of troponin in the blood and myocardial dysfunction with symptoms), ventricular systolic function restoration according to the imaging (for 3—6 months). The main complications are: acute heart failure and arrhythmias. The frequency of relapse within 5 years can reach 5—22%. The estimation of the prognosis should be individual depending on the probability of relapse, the nature of the provoking factor and on the comorbidities. Takotsubo syndrome requires urgent hospitalization in intensive cardiology department. Randomized studies of the effect of various drugs in takotsubo syndrome are lacking. The treatment is supportive in the majority of cases. **Conclusion.** Doctors should consider the likelihood of takotsubo cardiomyopathy in patients with typical dynamics of clinical manifestations and data of instrumental studies. It will minimize the overdiagnosis of coronary heart disease.

**Key words:** takotsubo syndrome, acute coronary syndrome, coronary angiography, myocardial infarction

**For reference:** Abdrahmanova AI, Tsibulkin NA, Amirov NB, Saifullina GB, Galimzyanova LA, Oslopova JB. Takotsubo syndrome in the course of internal diseases. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (6): 49—60.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2017.10(6).49-60.

**Введение.** Впервые синдром такоцубо (СТ) был описан в 1990 г. японскими исследователями как связанное со стрессом заболевание, при котором определяется характерная форма изменения конфигурации левого желудочка (ЛЖ) сердца [1]. Такая конфигурация сердца напоминает глиняный горшок, используемый в Японии для ловли осьминогов, что и дало название заболеванию. Было предложено большое количество терминов для описания данного синдрома («стресс-индуцированная кардиомиопатия», «нейрогенный станированный миокард», «транзиторное баллонирование верхушки левого желудочка», «ампульная кардиомиопатия», «синдром разбитого сердца» и др.), который в настоящее время обозначают как «кардиомиопатия такоцубо», или «синдром такоцубо». Термин «синдром такоцубо» может применяться в качестве унифицированного для обозначения такого клинического синдрома [2].

**Распространенность.** В Японии, где и была описана эта болезнь, СТ выявляется у 1,7—2,2% пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). В Европе встречаемость заболевания достигает 1,7% случаев больных с ОКС и составляет примерно

0,3% от всех выполненных неотложных коронарных ангиографий (КАГ). Истинная распространенность заболевания в Российской Федерации неизвестна, вероятно, оно недостаточно диагностируется [1, 2].

**Патогенез.** Предполагается несколько патогенетических механизмов развития СТ. Действие катехоламинов играет ключевую роль среди патофизиологических звеньев СТ, а провоцирующим фактором часто становится внезапный неожиданный стресс; причем признаки активации симпатического отдела вегетативной нервной системы отмечаются при первом обследовании больного, а вторичные провоцирующие факторы, обусловленные сопутствующими заболеваниями, также могут приводить к чрезмерной симпатической активации. Следует учитывать два начальных физиологических изменения. Во-первых, состояние когнитивных центров головного мозга и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО), а также количество адреналина и норадреналина, которые выделяются в результате ответной реакции на действие данного стрессового фактора (т.е. насколько действие стрессорных факторов «достигнет» ГГНО). Во-вторых, ответная реакция сердечно-сосудистой системы

[включая миокард, коронарные артерии (КА) и периферические сосуды], а также симпатического отдела вегетативной нервной системы на внезапное повышение ее активности и увеличение концентрации катехоламинов в крови [3—5].

Возможно, свою роль играет наличие загибающейся левой передней нисходящей артерии (ЛПНА). ЛПНА питает переднюю стенку ЛЖ у большинства пациентов, если она заворачивается вокруг верхушки сердца, она может отвечать также за кровоснабжение верхушки и нижней стенки сердца. Следующий предполагаемый механизм — транзиторный (переходный) вазоспазм. Предполагается, что множественные одновременные спазмы КА способны вызывать снижение кровотока, которое может привести к нарушениям сократимости миокарда. Также предполагается, что развивается дисфункция мелких ветвей КА, которые невозможно визуализировать посредством КАГ. Эти изменения могут проявляться микрососудистым вазоспазмом и микроангиопатией.

Возможно, в развитии СТ имеют значение многие факторы: вазоспазм, недостаточность микроциркуляции и патологический катехоламиновый ответ. В большинстве случаев синдром развивается после эмоционального стресса или после предшествующего физического стресса (астматического статуса или внезапного заболевания). Примерно у одной трети пациентов стрессовый фактор отсутствует. СТ имеет несколько большую частоту в зимнее время. Это может быть обусловлено двумя возможными патофизиологическими причинами: спазмом мелких ветвей КА, преобладающим в холодную погоду, и вирусными инфекциями, которые чаще наблюдаются в зимний сезон.

Ранее считалось, что в 70—80% случаев этот синдром возникает после воздействия экстремального или пролонгированного психоэмоционального стресса, а также после физического стресса: массивная травма, хирургическая операция, острая сильная боль, тяжелые соматические заболевания. На сегодняшний день согласно исследованиям указанные признаки СТ отмечаются не у всех больных. Кроме того, оказалось не вполне справедливым и первоначальное предположение о том, что такая форма СТ наблюдается исключительно у женщин пожилого возраста. Заболевание обычно встречается среди женщин после менопаузы, но около 10% пациентов — мужчины, кроме того, описаны случаи заболевания у лиц моложе 50 лет и даже у детей.

Широкий спектр клинических проявлений этой остро развивающейся СТ позволяет предположить неоднородность и многофакторность патофизиологических звеньев и факторов риска заболевания. Ни один из предполагаемых механизмов СТ (высокая концентрация катехоламинов в крови и повышение тонуса симпатической вегетативной нервной системы, спазм эпикардальных КА или наличие «мышечных мостиков», действие генетических или психологических факторов, применение антидепрессантов, влияние гормональных факторов, нарушение функции эндотелия или сосудов микроциркуляторного русла, а также оглушение миокарда)

не позволяет полностью объяснить развитие всех случаев заболевания [6, 7].

**Анатомические варианты.** Выделяют несколько анатомических вариантов первичного и вторичного СТ. Чаще всего выявляют так называемый классический вариант СТ, который проявляется гипокинезией верхушки ЛЖ и круговой гипокинезией средних отделов ЛЖ, а также повышенной сократимостью его базальных отделов. В конце систолы ЛЖ приобретает типичную форму «такоцубо» с узким «горлышком» и шаровидной нижней частью, что создает картину, напоминающую раздувание верхушки. Такой типичный анатомический вариант с развитием дисфункции верхушки отмечается (в зависимости от описанной серии случаев) примерно у 50—80% больных с СТ.

Два других варианта также встречаются достаточно часто: 1) инвертированный, или базальный, вариант СТ характеризуется круговой гипокинезией базальных отделов ЛЖ и повышенной сократимостью (такой вариант также обозначают как вариант изменения формы сердца в виде мускатного ореха или артишока); 2) вариант с поражением средних сегментов ЛЖ, при котором отмечаются круговая гипокинезия средних сегментов ЛЖ и повышенная сократимость верхушки (при таком анатомическом варианте форму ЛЖ сравнивают с греческой вазой или изображением туза пик; впрочем, базальный вариант СТ также напоминает туза пик). Гипокинезия носит круговой характер из-за отсутствия выявления нарушений проходимости определенной КА, которая могла бы обусловить поражение миокарда. К более редким вариантам относят варианты СТ с развитием дисфункции верхушки обоих желудочков, дисфункции ЛЖ с сохранением сократимости истинного верхушечного сегмента ЛЖ (возможно, такая форма представляет собой СТ с поражением средних сегментов ЛЖ) и СТ с изолированным поражением правого желудочка (ПЖ) [8, 9].

Функция пораженных сегментов ЛЖ может восстанавливаться с разной скоростью, что может быть одним из объяснений выявления различных анатомических вариантов заболевания [10].

**Классификация.** Подразделяют СТ на первичный и вторичный. При первичном СТ острое развитие клинических проявлений заболевания сердца становится основной причиной обращения за медицинской помощью. У таких больных могут выявляться или не выявляться провоцирующие стрессовые факторы (часто эмоциональной природы). Наличие сопутствующих заболеваний в таких случаях может предрасполагать к развитию СТ, тактика лечения больных в таких случаях будет определяться развитием определенных осложнений.

У многих больных СТ развивается уже после госпитализации, обусловленной другими заболеваниями. У таких больных внезапная активация симпатического отдела вегетативной нервной системы или повышение концентрации катехоламинов в крови способствует развитию острого СТ, который в таких случаях становится осложнением основного заболевания или его лечения. В подобных случаях следует устанавливать диагноз вторичного СТ. Лечение таких

больных должно включать не только вмешательства, обусловленные СТ и вызванным им осложнениями заболевания сердца, но и лечение заболеваний, которые стали провоцирующим фактором развития СТ. Особое значение имеют ятрогенные причины развития СТ при применении катехоламинов [например, при выполнении нагрузочной пробы с добутамином и оценкой ее результатов с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ)] [11].

**Клинические признаки.** Типичные симптомы СТ — это боль за грудиной и затрудненное дыхание, что совершенно идентично симптомам инфаркта миокарда (ИМ). Загрудинные боли при этом синдроме более длительные, чем при ИМ. Боль за грудиной встречается в 70—90% случаев СТ. Менее частыми симптомами является одышка (в 20% случаев). У пациентов с СТ возможно внезапное развитие острой сердечной недостаточности (ОСН), тяжелых желудочковых аритмий, вплоть до разрыва стенки желудочка. Также отмечаются неспецифические симптомы, такие как синкопе, слабость, кашель [12]. Больные могут описывать свои ощущения, как волна давления, распространяющаяся от грудной клетки к шее и голове, что соответствует острому повышению концентрации катехоламинов в крови и уровня артериального давления (АД): такие клинические проявления часто сопровождаются потливостью и повышенной тревожностью [13].

**Диагностика** СТ в большинстве случаев основывается на клинической картине, электрокардиографии (ЭКГ), данных ЭхоКГ и результатах КАГ. Клиническая картина (загрудинные боли, диспноэ) затрудняет диагностику. Но сбор анамнеза позволяет заподозрить синдром разбитого сердца — это отсутствие в анамнезе заболеваний сердца до стрессовой ситуации, которая послужила толчком. Такие больные должны быть незамедлительно обследованы с помощью клинических методов, у них быстро должна быть зарегистрирована ЭКГ в 12 общепринятых отведениях в состоянии покоя.

В случае стабильного состояния больного можно выполнить КАГ, особенно если у больного отсутствуют боли в грудной клетке, а с помощью методов визуализации (например, ЭхоКГ) выявляются типичные признаки СТ.

Если предполагаемый диагноз СТ установлен в рентгенооперационной, раннее применение методов визуализации сердца и оценка концентрации биомаркеров в крови могут помочь исключить ИМ и выполнить дальнейшую стратификацию риска. Следует отметить возможность пограничных случаев, при которых трудно дифференцировать СТ от других заболеваний, что может быть обусловлено широким спектром клинических и анатомических характеристик, наличием или отсутствием стрессорного провоцирующего фактора, а также возможным выявлением признаков ишемической болезни сердца (ИБС) или продромальной фазы вирусного заболевания. В таких случаях может быть полезным выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с оценкой позднего усиления сигнала гадолинием (ПУСГ). Кроме того, МРТ может считаться дополнительным к ЭхоКГ методом для выявления

осложнений и стратификации риска, а также имеет более высокую чувствительность для диагностики тромбов в области верхушки ЛЖ.

**Концентрация кардиоспецифичного тропонина** в крови, измеренная с помощью стандартных реактивов (невысокочувствительных), оказывается повышена более чем у 90% больных с СТ. Однако уровни тропонина или МВ-креатинфосфокиназы (МВ-КФК) в крови непропорционально невысоки относительно нарушения локальной сократимости (НЛС) и выраженности дисфункции сердца. Считается, что при уровне тропонина Т больше чем 6 нг/мл и тропонина I больше чем 15 нг/мл более вероятно ИБС, независимо от других полученных данных. Была обнаружена прямая корреляционная связь между снижением фракции выброса (ФВ) и содержанием тропонина Т.

Кроме того, СТ характеризуется достоверно более высоким увеличением *мозгового натрий-уретического пептида* (МНУП или его N-концевого предшественника — N-МНУП). У большинства пациентов с СТ отмечается повышение содержания в плазме крови BNP, в десять и более раз превышающее нормативные значения, что является маркером увеличенного конечного диастолического давления и диастолической дисфункции и предиктором неблагоприятного прогноза. Этот показатель имеет более сильную прямую связь со степенью НЛС. МНУП и N-МНУП могут быть более ценными биомаркерами по сравнению с тропонином, и рекомендуется оценивать их концентрацию во всех случаях предполагаемого СТ при доступности соответствующих реактивов. Уровень N-МНУП в крови относится к ценным маркерам нарушенной функции миокарда и его восстановления [14, 15].

**Концентрация катехоламинов в крови** (адреналина, норадреналина и дофамина), нейропептида Y и серотонина при СТ обычно повышена [16].

В момент госпитализации уровень катехоламинов в крови больных с СТ в 2—3 раза выше, чем у больных ИМ и ОСН, которая соответствует III классу по классификации Киллипа. Характеристики циркулирующих микрорибонуклеиновых кислот — микроРНК (небольших некодирующих последовательностей РНК) отличаются у больных с СТ и острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST), и это может служить подтверждением различных механизмов развития заболевания и основанием для разработки в будущем биомаркеров в целях диагностики СТ. В ряде исследований при оценке уровней норадреналина, адреналина и дофамина в плазме крови при СТ было обнаружено, что почти у 75% пациентов в острой стадии их содержание было существенно выше, чем при ИМ [17].

**Патологические изменения на ЭКГ** в острой фазе заболевания регистрируются более чем у 95% больных с СТ. В период острой фазы СТ (в течение первых 12 ч) выявляют подъем или снижение сегмента ST от изоэлектрической линии, впервые развившуюся блокаду левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) и в некоторых случаях формирование зубца Q. Также происходит формирование инвертированных зубцов T и увеличение продолжительности

интервала Q—T во многих отведениях в течение 24—48 ч после развития клинических проявлений заболевания. В случае отсроченного обращения за медицинской помощью могут отмечаться инверсия зубцов T и удлинение интервала Q—Tс в отсутствие повышения сегмента ST от изоэлектрической линии. Удлинение интервала Q—Tс часто бывает выраженным (более 500 мс), что предрасполагает к развитию двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии (*torsades de pointes*) и фибрилляции желудочков. У небольшого числа больных с СТ в момент обращения за медицинской помощью ЭКГ может быть нормальной [18].

ЭКГ-изменения часто ошибочно трактуются как проявление переднего инфаркта миокарда: элевация ST-сегмента, инверсия T-зубца или удлинение QT-интервала. Изменения на ЭКГ переходящие и в большинстве случаев исчезают в течение первых двух недель. Отсутствие реципрокных изменений на ЭКГ, отсутствие зубца Q, зубца T, отношение подъема сегмента ST в отведениях V4—6 к подъему в V1—3 более 1 мм могут быть высокоспецифичными для СТ.

У большинства больных с СТ должна выполняться *экстренная КАГ* для исключения ИМ. Особенностью СТ является отсутствие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, которые могли бы объяснить указанные нарушения сократимости миокарда. Лишь около 10% пациентов с СТ имеют незначительные изменения состояния КА, и максимальная их обструкция не превышает 75%, в то время как среди пациентов с ОИМ распространенность нормальных коронарных артерий составляет всего 1—12%. [19].

Ввиду предрасположенности лиц пожилого возраста к развитию СТ возможна сопутствующая ИБС (10%). В таких случаях важно учитывать, достаточна ли выраженность ИБС для того, чтобы вызвать дисфункцию ЛЖ такого характера и тяжести. Несмотря на отсутствие данных о причинно-следственных связях между сопутствующей ИБС и развитием СТ, ИБС относят к факторам риска более тяжелой сердечной недостаточности (СН) в период острой фазы СТ. После исключения таких причин окклюзии КА, как разрыв атеросклеротической бляшки, образование тромба и диссекция КА, в отсутствие противопоказаний необходимо выполнить вентрикулографию, поскольку данные вентрикулографии часто позволяют установить признаки СТ. Такая тактика представляется обоснованной, так как НЛС может исчезнуть в течение нескольких часов, и в случае отсроченной визуализации такие важные диагностические признаки можно не выявить [20, 21].

*Трансторакальная ЭхоКГ* применяется для подтверждения предполагаемого диагноза СТ, она помогает оценить морфологию и функцию ЛЖ, установить анатомический вариант СТ, выявить возможные осложнения (митральную регургитацию, вовлечение ПЖ, образование тромба и разрыв сердца), наблюдать за восстановлением функции сердца. Основной ЭхоКГ-характеристикой СТ в период острой фазы заболевания считается большая площадь миокарда с признаками дисфункции, которая пре-

вышает область сердца, кровоснабжаемую одной определенной КА. Кроме того, обычно отмечается симметричное распределение регионарного НЛС, в которое вовлечены средние сегменты передней, нижней и боковой стенки (циркулярное поражение). Отмечается также снижение ФВ в острой стадии до 20—49% с последующим повышением до 59—76% в среднем к 18-му дню от начала заболевания. Вторым важным критерием является вовлечение верхушки правого желудочка. Данный критерий выявляется примерно у 1/4 обследованных пациентов. ЭхоКГ-обследование при острой стадии заболевания обычно выявляет острую апикальную аневризму ЛЖ, которая является переходящей и исчезает во время наблюдения. При наличии дискинетических нарушений в апикальной области ЛЖ в его базальной части обычно наблюдаются явления гиперкинеза. В трети случаев отмечается вовлечение и ПЖ. Пациенты с дисфункцией ПЖ имеют более низкую ФВ по сравнению с пациентами с нормальной правожелудочковой функцией (40% против 48%), у них чаще появляется выпот в плевральных полостях.

Верхушка сердца имеет самую высокую концентрацию  $\beta$ -адренорецепторов. Полагают, что высокие дозы адреналина производят отрицательный инотропный эффект, обусловленный сменой внутриклеточных сигналов после  $\beta_2$ -адренорецепторов. Внутриклеточные сигналы через Gs-протеин, оказывающий положительный инотропный эффект, заменяется сигнализацией через Gi-протеин с отрицательным инотропным эффектом.

Базальный гиперкинез нередко ведет к подклапанной обструкции выходного тракта ЛЖ. В систематическом обзоре сообщалось о наличии транзиторной обструкции у 16% пациентов. В некоторых случаях было зарегистрировано переднесистолическое движение передней створки митрального клапана. Таким образом, ЭхоКГ-картина может напоминать таковую при гипертрофической обструктивной кардиомиопатии (но без развития тяжелой левожелудочковой гипертрофии). У части пациентов с СТ в острой стадии в зонах гипо-, а или дискинеза могут образоваться пристеночные тромбы [22—24].

*Магнитно-резонансная томография* (МРТ) позволяет точно оценить региональную функцию как ЛЖ, так и ПЖ, а также установить наличие типичной локализации НЛС. Примерно в 30% случаев при СТ вовлекается ПЖ, и МРТ сердца позволяет получить более полное изображение ПЖ по сравнению с ЭхоКГ. В период острой фазы заболевания при СТ по усилению интенсивности сигнала, полученного с помощью T2-взвешенного МРТ-изображения, можно выявить отек миокарда ЛЖ с диффузным или трансмуральным его распределением, которое по локализации совпадает с участками НЛС. Такие характеристики помогают отличить СТ от миокардита и ИМ. По возможности следует учитывать необходимость выполнения МРТ сердца у всех больных с предполагаемым СТ в острой фазе заболевания (т.е. в течение первых 7 дней). При ограниченной доступности МРТ такое исследование следует использовать в качестве резервного метода

в пограничных или неопределенных случаях. Кроме того, полезно выполнять МРТ для подтверждения восстановления функции ЛЖ в ходе наблюдения за больными, а также для исключения ИМ или других заболеваний, которые могут напоминать остро развившийся СТ [24—26].

Роль *радиоизотопных методов визуализации* в установлении диагноза СТ точно не определена. В случаях невозможности выполнения МРТ проведение сцинтиграфии миокарда для оценки перфузии может быть полезным для исключения ИМ в неопределенных случаях. В сегментах с нарушенной сократительной функцией возможно выявление нормальной или немного сниженной перфузии, но в отсутствие соответствия со степенью систолической дисфункции.  $^{123}\text{I}$ -метайодобензилгуанидин (МИБГ) используют для оценки активности в терминальном отделе симпатического нерва, а также в целях диагностики феохромоцитомы надпочечника или эктопической феохромоцитомы. В период острой фазы отмечается сниженное накопление МИБГ в сегментах миокарда с нарушенной функцией, которое совпадает с региональным распределением нейрональной активности. Патологические изменения могут сохраняться в течение нескольких месяцев, а выполнение сцинтиграфии с МИБГ может играть роль в случаях, когда диагноз не был установлен своевременно или больной обратился за медицинской помощью в отдаленные сроки после развития острого эпизода заболевания. Оптимальным считается сочетание визуализации с помощью МИБГ с перфузионной сцинтиграфией миокарда для исключения ИМ [27].

Результаты *позитронно-эмиссионной томографии* (ПЭТ) с использованием [ $^{18}\text{F}$ ]2-фтордезоксиглюкозы свидетельствовали о патологическом метаболизме глюкозы в случае нормальной перфузии миокарда у больных с СТ. Однако такой метод в настоящее время применяют только при выполнении научных исследований [28].

**Диагностические критерии.** На сегодняшний день предложены диагностические критерии, первоначально разработанные исследователями из Mayo Clinic, в дальнейшем уточненные и представленные как диагностические критерии синдрома такоцубо, разработанные Ассоциацией специалистов по сердечной недостаточности в 2016 г.:

1. Преходящее НЛС миокарда ЛЖ или ПЖ, которому часто, но не всегда предшествует стрессорный фактор (эмоциональный или физический).

2. НЛС обычно соответствуют участкам миокарда, кровоснабжаемые более одной эпикардальной КА, и часто приводит к циркулярной дисфункции сегментов ЛЖ (имеется сообщение об остро развившейся обратимой дисфункции миокарда, кровоснабжаемого одной КА).

3. Отсутствие атеросклеротического поражения определенной КА, включая разрыв атеросклеротической бляшки, образование тромба, а также диссекцию КА или другие патологические изменения сердца, которыми можно объяснить характер отмечаемой временной дисфункции ЛЖ (например,

гипертрофическая кардиомиопатия, вирусный миокардит).

4. Впервые развившиеся и обратимые патологические изменения на ЭКГ (повышение или снижение сегмента ST от изоэлектрической линии, блокада левой ножки пучка Гиса после СТ может быть стойкой, но в таких случаях необходимо исключать другие кардиомиопатии; изменения зубца T и удлинение интервала Q—Tc могут проходить через много недель и месяцев после восстановления функции ЛЖ, инверсии зубцов T и/или увеличение продолжительности интервала Q—Tc) в течение острой фазы заболевания (3 мес).

5. Клинически значимое увеличение концентрации натрийуретических пептидов (МНУП или N-МНУП) в течение острой фазы заболевания.

6. Положительный результат теста на тропонин, но при умеренном повышении концентрации тропонина в крови при использовании стандартных реактивов (т.е. несоответствие между повышением уровня тропонина в крови и объемом миокарда с признаками дисфункции). Описаны случаи развития СТ без повышения концентрации тропонина в крови, но такие случаи нетипичны).

7. Восстановление систолической функции желудочка по данным визуализирующих исследований в течение 3—6 мес (описаны случаи развития небольшого ИМ в области верхушки ЛЖ; сообщалось также о случаях развития сопутствующего субэндокардиального ИМ с вовлечением небольшой части миокарда, в которой имелись признаки острого развития дисфункции, но наличием таких инфарктов нельзя было объяснить развитие острого нарушения локальной сократимости миокарда) [8].

**Осложнения и факторы риска осложнений** СТ представляет собой более тяжелое острое заболевание сердца с развитием осложнений примерно у 52%. СН, обусловленная систолической дисфункцией ЛЖ, относится к наиболее частым осложнениям острой фазы СТ, которая отмечается в 12—45% случаев [29]. К независимым прогностическим факторам развития острой сердечной недостаточности относятся более пожилой возраст, низкая фракция выброса ЛЖ в момент обращения за медицинской помощью, более высокая концентрация тропонина в крови в момент госпитализации, а также более высокая максимальная концентрация тропонина, физическая природа стрессорного фактора, предшествующего развитию клинических проявлений заболевания [30].

В период острой фазы СТ может развиваться динамическое повышение градиента внутрижелудочкового давления, которое обусловлено систолическим движением передней створки митрального клапана вперед, вследствие оглушения миокарда верхушечных сегментов и повышенной сократимости базальных отделов миокарда ЛЖ. Гемодинамически значимая обструкция выводного тракта левого желудочка (ОВТЛЖ) с градиентом давления от 20 до 140 мм рт.ст. отмечается у 10—25% больных и часто сопровождается митральной регургитацией (МР). Повышение градиента внутрижелудочкового давления в средней части ЛЖ или ОВТЛЖ более

25 мм рт.ст. считается гемодинамически значимым, а градиент 40 мм рт.ст. и более — фактором высокого риска развития неблагоприятного исхода.

Остро развивающаяся митральная регургитация представляет собой другое потенциально тяжелое осложнение и развивается у 14—25% больных. У больных с гемодинамически значимой МР ниже ФВ ЛЖ, выше давление в легочной артерии, а в момент обращения за медицинской помощью чаще отмечается ОШН или кардиогенный шок (КШ). Два независимых механизма могут обуславливать развитие острой МР: систолическое движение передней створки митрального клапана вперед в сочетании с ОВТЛЖ и связь подклапанного аппарата митрального клапана с верхушкой ЛЖ. В большинстве случаев выраженность МР уменьшается по мере восстановления функции ЛЖ до нормальной, несмотря на то, что продолжительность периода восстановления у таких больных может быть меньше, чем у больных без МР.

Кардиогенный шок в основном вследствие дисфункции ЛЖ развивается у 4—20% больных с СТ и может усугубляться вовлечением правого желудочка, ОВТЛЖ или острой МР. Смертность при КШ высокая и достигает 17—30% [29, 31].

Аритмии часто развиваются у больных с СТ. Впервые развившаяся фибрилляция предсердий отмечается у 5—15% больных с СТ. Развитие аритмии приводит к дальнейшему снижению минутного объема сердца (МОС) и часто сопровождается развитием СН. В период острой фазы желудочковые аритмии развиваются у 4—9% больных с СТ, обуславливая остановку кровообращения в 4—6% случаев. В редких случаях желудочковые аритмии регистрируются через несколько недель после первых проявлений СТ, когда функция ЛЖ уже нормализовалась. Описаны также случаи развития брадикардии, обусловленной атриовентрикулярной блокадой, а также асистолии [32—33]. Образование тромбов в области акинезии верхушки ЛЖ отмечается у 2—8% больных с СТ и иногда приводят к развитию инсульта или артериальных эмболий.

У некоторых больных с СТ в фазе восстановления может развиться острый перикардит с возобновлением болей в грудной клетке, а также повторным подъемом сегмента *ST* от изоэлектрической линии и определением небольшого выпота в полости перикарда [34] примерно у 43% больных.

Тампонада сердца, при которой требуется перикардиоцентез, отмечается редко (в 0,05% случаев) [35].

Тяжелые механические осложнения, включая разрыв свободной стенки или перфорацию межжелудочковой перегородки (МЖП), развиваются редко (менее чем у 1% больных); такие осложнения развиваются через 2—8 дней после возникновения клинических проявлений, часто в случаях стойкого подъема сегмента *ST* от изоэлектрической линии. Высокий градиент в выносящем тракте может predispose к разрыву свободной стенки ЛЖ. Описан один случай разрыва ПЖ. Перфорация МЖП и приобретенный дефект МЖП могут осложнять течение СТ; при таких осложнениях может быть эффективно хирургическое лечение.

Клиническое течение обычно более тяжелое при вовлечении обоих желудочков. Имеются сообщения о вовлечении ПЖ (в 18—34% случаев), которое оценено с помощью ЭхоКГ или МРТ и было связано с более пожилым возрастом больных, более низкой ФВ ЛЖ, с более высокой частотой развития СН и плеврального выпота, а также более длительным пребыванием в стационаре. В редких случаях градиент давления и тромбы в области верхушки могут выявляться в ПЖ.

По данным крупных исследований и регистров больных с СТ, летальность достигала 2—5%; причем смерть в основном была обусловлена развитием рефрактерного КШ или фибрилляцией желудочков [29].

Частота рецидива СТ в течение 5 лет может достигать 5—22% с развитием второго эпизода СТ от 3 мес до 10 лет после первого, возможно развитие рецидива СТ с другими анатомическими вариантами (табл. 1). Оценка прогноза должна быть индивидуальной в зависимости от вероятности рецидива, характера провоцирующего фактора и сопутствующих заболеваний [36]. В случае развития рецидива следует учитывать обоснованность длительного клинического наблюдения.

Таблица 1

Частота развития осложнений у больных с синдромом такоцубо во время пребывания в стационаре и в отдаленные сроки наблюдения

Осложнение/неблагоприятный исход	Частота развития, %
<i>Остро развившиеся осложнения</i>	
Вовлечение правого желудочка	18—34
Острая сердечная недостаточность	12—45
Обструкция выносящего тракта левого желудочка	10—25
Митральная регургитация	14—25
Кардиогенный шок	6—20
<i>Аритмии</i>	
Фибрилляция предсердий	5—15
Желудочковые аритмии	4—9
Брадикардия, асистолия	2—5
Образование тромбов	2—8
Тампонада сердца	Менее 1
Разрыв стенки сердца	Менее 1
Смерть	1—4,5
Рецидив	5—22
Смерть в течение 5 лет	3—17

Критерии стратификации риска осложнений при СТ представлены в табл. 2 [8].

Больных с СТ относят к группе высокого риска при наличии хотя бы одного основного или двух дополнительных факторов риска с оценкой их клинической значимости в зависимости от выраженности.

**Лечение.** Одним из главных принципов при лечении заболевания с высокой частотой восстановления функции является основной этический принцип медицины: *primum non nocere* (не навреди). При СТ необходима неотложная госпитализация больного в отделение интенсивной кардиологии. В современной литературе нет четких стандартов для лечения

## Критерии стратификации риска

Фактор риска	Более высокий риск	Менее высокий риск
<i>Основные</i>		
Определенный возраст	75 лет и старше	См. дополнительные ФР
Уровень САД, мм рт.ст.	Менее 110 мм рт.ст.	110 мм рт.ст. и более
Клинические проявления отека легких	Да	Нет
Необъяснимое развитие обморока, ЖТ или ФЖ	Да	Нет
Определенная ФВ ЛЖ	<35%	См. дополнительные ФР
Обструкция выводящего тракта ЛЖ	40 мм рт.ст. и более	Нет или < 40 мм рт.ст.
Митральная регургитация	Да	Нет
Тромб в области верхушки	Да	Нет
Дефект МЖП или прерванный разрыв стенки ЛЖ	Да	Нет
<i>Дополнительные факторы риска</i>		
Определенный возраст	70—75 лет	Менее 70 лет
<i>Определенные изменения на ЭКГ</i>		
Интервал Q—Tc	500 мс и более	Менее 500 мс
Патологический зубец Q	Да	Нет
Стойкий подъем сегмента ST	Да	Нет
Определенная ФВ ЛЖ	35—45%	Более 45%
Стрессорный фактор физической природы	Да	Нет
<i>Определенная концентрация натрийуретических пептидов</i>		
МНУП	600 пкг/мл и более	Менее 600 пкг/мл
N-МНУП	2000 пкг/мл и более	Менее 2000 пкг/мл
Обструктивная ИБС	Да	Нет
Вовлечение обоих желудочков	Да	Нет

*Примечание.* САД — систолическое артериальное давление; ФР — фактор риска; ЖТ — желудочковая тахикардия; ФЖ — фибрилляция желудочков; ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек; МЖП — межжелудочковая перегородка; МНУП — мозговой натрийуретический пептид; N-МНУП — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; ИБС — коронарная болезнь сердца.

этого синдрома [37, 38]. Рандомизированные исследования влияния различных лекарственных средств при СТ отсутствуют. Терапия СТ в большинстве случаев поддерживающая [39—41].

У пациентов с артериальной гипотензией используется поддержка инотропными препаратами или внутриаортальная контрпульсация. У пациентов с гипотонией и умеренной/тяжелой обструкцией выводящего тракта ЛЖ сердца нельзя использовать инотропные средства, так как они могут ухудшить обструкцию. При умеренной и тяжелой обструкции уместно применение  $\beta$ -адреноблокаторов (БАБ), несмотря на гипотонию. БАБ в таком случае могут улучшить гемодинамику, уменьшая степень обструкции. В случае отсутствия значимого застоя легких нужно попробовать корригировать гипотонию путем инфузии кристаллоидных растворов. Независимо от наличия градиента в выходном тракте ЛЖ, при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии уместно приступить к интраортальной контрпульсации [42].

Из-за обструкции больному противопоказана терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретиками или инотропными средствами. Если ЭхоКГ не дает убедительных данных, говорящих об обструкции выводящего тракта ЛЖ, можно с осторожностью попробовать лечение инотропными средствами, такими как добутамин и допамин. Так как заболевание, по всей вероятности,

вызвано повышенным уровнем катехоламинов, предстоит еще доказать пользу применения допамина и добутамина.

Обоснованным считается назначение ингибитора АПФ или блокатора рецепторов ангиотензина II до выписки из стационара. Применение такой тактики может быть особенно важным, поскольку окончательный диагноз не всегда бывает ясен к моменту выписки больного, а использование таких препаратов будет тем более оправданным, если нарушение функции ЛЖ окажется необратимым.

После начального приема ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) возможно увеличение выраженности динамической обструкции ВТЛЖ. Следовательно, при утяжелении СН или развитии артериальной гипотензии на фоне начатой терапии ингибиторами АПФ всегда необходима ЭхоКГ для оценки возможного увеличения внутрижелудочкового градиента давления. Применение ингибиторов АПФ или БРА может быть прекращено в случае полного восстановления систолической функции желудочков.

Использовать БАБ у пациентов с СТ нужно реже, чем при ИБС, чаще применяются  $\beta_2$ -агонисты. Редкое использование пациентами с СТ БАБ не позволяет обосновать их применение в профилактических целях для снижения летальности [5]. Роль препаратов, обладающих способностью блокировать  $\alpha_1$ - и  $\beta$ -адренорецепторы (таких как лабеталол или

карведилол), неизвестна. В то же время результаты экспериментальных исследований позволяют предположить, что риск СТ может быть уменьшен за счет одновременной блокады  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов. Существует мнение о том, что применение препаратов, блокирующих  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы, позволяет не только ускорить восстановление функции ЛЖ при СТ, но и предотвратить ее повторное развитие [43]. Нитраты используются для устранения спазма коронарных артерий.

Больным с ЭхоКГ-признаками внутрижелудочкового тромбоза необходима терапия антикоагулянтами в течение не менее 3 мес. Продолжительность приема антикоагулянтов можно изменить в зависимости от степени восстановления функции ЛЖ и разрешения тромба. У больных без признаков тромбоза, но с тяжелой дисфункцией ЛЖ уместна терапия антикоагулянтами до исчезновения акинеза/дискинеза стенки левого желудочка, но не более 3 мес, так как определяющее значение имеет профилактика заболевания у послеоперационных пациентов. При наличии застойной сердечной недостаточности на острой стадии заболевания и если ЭхоКГ не выявит признаки обструкции выходного тракта ЛЖ, уместно использовать диуретики.

Если при КАГ установлено наличие стабильных атеросклеротических бляшек менее 50% просвета сосуда, уместна также терапия аспирином. Очевидно, что в каждом конкретном случае подходы к лечению больного с СТ будут во многом зависеть от наличия определенных осложнений заболевания и их тяжести. Четких критериев длительности терапии нет. Необходимо продолжить терапию до полного восстановления сердечной функции. После того как ЭхоКГ-исследование в динамике покажет восстановление функции миокарда, терапию сердечной недостаточности можно будет прекратить. Так как примерно в 10% случаев СТ может рецидивировать, уместно, чтобы терапия БАБ или комбинация альфа- и БАБ осталась постоянной при отсутствии противопоказаний [8].

**Прогноз.** Факторы, определяющие прогноз при СТ, до конца не установлены. Предполагается, что одной из причин неблагоприятного исхода могут быть сопутствующие заболевания. Вследствие сходства СТ с ОКС и ИМ необходимо оценить характер факторов риска и летальности для обоих заболеваний. Выраженность факторов сердечно-сосудистого риска у больных с СТ существенно ниже, чем у пациентов с ИБС [5].

В определении прогноза большое значение имеет первичный или вторичный характер СТ. Первичный СТ имеет более положительный прогноз и меньший уровень госпитальной летальности. Вторичная форма СТ связана с предшествующим развитием таких тяжелых и неотложных состояний, как инсульт, сепсис, множественная травма, обширные хирургические вмешательства, и сопровождается высоким риском осложнений, рецидивами, повторной госпитализацией и повышенной летальностью. Риск неблагоприятного исхода при вторичном СТ в 3,4 раза выше, чем при первичных случаях [44].

При благоприятном исходе начального приступа функция ЛЖ восстанавливается в течение 2 мес. Симптомы этого заболевания легко контролировать, а сама болезнь обычно проходит в течение нескольких недель. Несмотря на грозные исходные клинические проявления у некоторых больных, большинство пациентов переживают начальный приступ с очень низким уровнем больничной летальности и осложнений. После перенесенной острой стадии заболевания пациентов ожидает благоприятный исход с хорошим долгосрочным прогнозом. Даже при тяжелой систолической дисфункции в начале заболевания, сократительная способность миокарда начинает восстанавливаться уже в первые сутки и нормализуется в течение нескольких месяцев [8, 20].

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm / H. Sato, T. Uchida, K. Dote [et al.] // Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure / K. Kodama, K. Haze, M. Hori. — Tokyo: Kagakuhyoronsha Publishing, 1990. — P.56—64.
2. Trends in publications on stress-induced cardiomyopathy / Y. Shao, B. Redfors, A.R. Lyon [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2012. — Vol. 157. — P.435—436.
3. Takotsubo cardiomyopathy: the pathophysiology / M.H. Tranter, P.T. Wright, M.B. Sikkil [et al.] // Heart Fail. Clin. — 2013. — Vol. 9. — P. 187—196.
4. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy — a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning / A.R. Lyon, P.S. Rees, S. Prasad [et al.] // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. — 2008. — Vol. 5 (22). — P.29.
5. A Case-Control Study of Risk Markers and Mortality in Takotsubo Stress Cardiomyopathy / P. Tornvall, O. Collste, E. Ehrenborg [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2016. — Vol. 67. — P.1931—1936.
6. Gender differences in the manifestation of tako-tsubo cardiomyopathy / B. Schneider, A. Athanasiadis, C. Stollberger [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2013. — Vol. 166. — P.584—588.
7. Tako-Tsubo cardiomyopathy in a teen girl with pheochromocytoma / F. Santoro, R. Ieva, G. Spennati [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2012. — Vol. 160. — P.48—49.
8. Lyon, A.R. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / A.R. Lyon, E. Bossone, B. Schneider [et al.] // Eur. J. Heart Fail. — 2016. — Vol. 18 (8). — P.27.
9. Are the different patterns of stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy explained by regional mechanical overload and demand: supply mismatch in selected ventricular regions? / B. Redfors, Y. Shao, A. Ali [et al.] // Med. Hypotheses. — 2013. — Vol. 81. — P.954—960.
10. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy

- / I. Eitel, F. Knobelsdorff-Brenkenhoff, P. Bernhardt [et al.] // JAMA. — 2011. — Vol. 306. — P.277—286.
11. О дифференциальной диагностике транзиторной ишемии миокарда — такоцубо-кардиомиопатии / Р.И. Литвиненко, С.Н. Шуленин, А.Н. Куликов [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2013. — № 1 (41). — С.1—10.
  12. Differences in clinical features and in-hospital outcomes of older adults with tako-tsubo cardiomyopathy / R. Citro, F. Rigo, M. Previtalli [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. — 2012. — Vol. 60. — P.93—98.
  13. Синдром «разбитого сердца» или стресс-индуцированная кардиомиопатия (синдром такоцубо) / Т.П. Харина, П.В. Таряник, Е.В. Геращенко [и др.] // Здоровье. Медицинская экология. Наука. — 2016. — № 1 (64). — С.55—60. — URL: <https://yadi.sk/i/tCtE-d-EqNSCU>
  14. Ahmed, K.A. Brain natriuretic peptide in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress cardiomyopathy): comparison with acute myocardial infarction / K.A. Ahmed, M. Madhavan, A. Prasad // Coron. Artery Dis. — 2012. — Vol. 23. — P.259—264.
  15. Takotsubo cardiomyopathy has a unique cardiac biomarker profile: NT-proBNP/myoglobin and NT-proBNP/troponin T ratios for the differential diagnosis of acute coronary syndromes and stress induced cardiomyopathy / G.M. Frohlich, B. Schoch, F. Schmid [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2012. — Vol. 154. — P.328—332.
  16. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a  $\beta_2$ -adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy / H. Paur, P.T. Wright, M.B. Sikkil [et al.] // Circulation. — 2012. — Vol. 126. — P.697—706.
  17. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction / M. Jaguszewski, J. Osipova, J.R. Ghadri [et al.] // Eur. Heart J. — 2014. — Vol. 35. — P.999—1006.
  18. Performance of electrocardiographic criteria to differentiate Takotsubo cardiomyopathy from acute anterior ST elevation myocardial infarction / N.P. Johnson, J.F. Chavez, W.J. Mosley [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2013. — Vol. 164. — P.345—348.
  19. An angiographic and intravascular ultrasound study of the left anterior descending coronary artery in takotsubo cardiomyopathy / G.A. Delgado, A.G. Truesdell, R.M. Kirchner [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2011. — Vol. 108. — P.888—891.
  20. *Гиляревский, С.Р.* Кардиомиопатия такоцубо. Подходы к диагностике и лечению / С.Р. Гиляревский. — М.: МЕДпресс-информ, 2013. — 184 с.
  21. Takotsubo cardiomyopathy: an integrated multi-imaging approach / E. Bossone, A. Lyon, R. Citro [et al.] // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. — 2014. — Vol. 15. — P.366—377.
  22. Non-invasive detection of takotsubo cardiomyopathy vs. acute anterior myocardial infarction by transthoracic Doppler echocardiography / P. Meimoun, J. Clerc, C. Vincent [et al.] // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. — 2013. — Vol. 14. — P.464—470.
  23. Echocardiographic correlates of acute heart failure, cardiogenic shock, and in-hospital mortality in takotsubo cardiomyopathy / R. Citro, F. Rigo, A.D'Andrea [et al.] // JACC Cardiovasc. Imaging. — 2014. — Vol. 7. — P.119—129.
  24. Improved detection of myocardial involvement in acute inflammatory cardiomyopathies using T2 mapping / P. Thavendiranathan, M. Walls, S. Giri [et al.] // Circ. Cardiovasc. Imaging. — 2012. — Vol. 5. — P.102—110.
  25. Myocardial oedema as the sole marker of acute injury in Takotsubo cardiomyopathy: a cardiovascular magnetic resonance (CMR) study / I. Iacucci, I. Carbone, G. Cannavale [et al.] // Radiol. Med. — 2013. — Vol. 118. — P.1309—1323.
  26. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC White Paper / M.G. Friedrich, U. Sechtem, J. Schulz-Menger [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009. — Vol. 53. — P.1475—1487.
  27. *Фейсханова, Л.И.* Роль перфузионной сцинтиграфии в диагностике кардиомиопатии такоцубо / Л.И. Фейсханова, А.А. Малов, Р.А. Баширов // Практическая медицина. — 2015. — № 4. — С.169—170.
  28. Cardiac Tc sestamibi SPECT and F FDG PET as viability markers in takotsubo cardiomyopathy / T.E. Christensen, L.E. Bang, L. Holmvang [et al.] // Int. J. Cardiovasc. Imaging. — 2014. — Vol. 30. — P.1407—1416.
  29. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction-A report from the SWEDEHEART1 registry / B. Redfors, R. Vedad, O. Angeras [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2015. — Vol. 185. — P.282—289.
  30. Meta-analysis of clinical correlates of acute mortality in takotsubo cardiomyopathy / K. Singh, K. Carson, R. Shah [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2014. — Vol. 113. — P.1420—1428.
  31. Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy / D.Haghi, A. Athanasiadis, T. Papavassiliu [et al.] // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27. — P.2433—2439.
  32. Burden of arrhythmias in patients with Takotsubo Cardiomyopathy (apical ballooning syndrome) / S. Pant, A. Deshmukh, K. Mehta [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2013. — Vol. 170. — P.64—68.
  33. Characterization of predictors of in-hospital cardiac complications of takotsubo cardiomyopathy: multicenter registry from Tokyo CCU Network / T. Murakami, T. Yoshikawa, Y. Maekawa [et al.] // J. Cardiol. — 2014. — Vol. 63. — P.269—273.
  34. Pericarditis in takotsubo cardiomyopathy: a case report and review of the literature / J. Kim, H.S. Laird-Fick, O. Alsara [et al.] // Case Rep. Cardiol. — 2013. — Vol. 2013. — P.5.
  35. *Yeh, R.W.* Takotsubo cardiomyopathy complicated by cardiac tamponade: classic hemodynamic findings with a new disease / R.W. Yeh, P.B. Yu, D.E. Drachman // Circulation. — 2010. — Vol. 122. — P.1239—1241.
  36. Lack of efficacy of drug therapy in preventing takotsubo cardiomyopathy recurrence: a meta-analysis / F. Santoro, R. Ieva, F. Musaico [et al.] // Clin. Cardiol. — 2014. — Vol. 37. — P.434—439.
  37. *Singh, K.* Recurrent takotsubo cardiomyopathy: variable pattern of ventricular involvement / K. Singh., A. Parsaik, B. Singh // Herz. — 2014. — Vol. 39. — P.963—967.
  38. Pretreatment with low-dose beta-adrenergic antagonist therapy does not affect severity of Takotsubo cardiomyopathy / A.R. Palla, A.S. Dande, J. Petrini [et al.] // Clin. Cardiol. — 2012. — Vol. 35. — P.478—481.
  39. Safety and feasibility of levosimendan administration in takotsubo cardiomyopathy: a case series / F. Santoro, R. Ieva, A. Ferraretti [et al.] // Cardiovasc. Ther. — 2013. — Vol. 31. — P.133—137.
  40. Sepsis-associated takotsubo cardiomyopathy can be reversed with levosimendan / M. Karvouniaris, J. Papanikolaou, D. Makris [et al.] // Am. J. Emerg. Med. — 2012. — Vol. 30. — P.832—837.
  41. Novel rat model reveals important roles of beta-adrenoreceptors in stress-induced cardiomyopathy / Y. Shao, B. Redfors, M. Scharin Tang [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2013. — Vol. 168. — P.1943—1950.
  42. Rescue extracorporeal life support as a bridge to reflection in fulminant stress-induced cardiomyopathy / D.W. Donker, E. Pragt, P.W. Weerwind [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2012. — Vol. 154. — P.54—56.

43. Gowdar, S. Takotsubo Cardiomyopathy Outcomes Should Be Stratified Based on the Triggering Etiology / S. Gowdar, L. Chhabra // JACC. — 2016. — Vol. 15 (68). — P.1705—1711.
44. Templin, C. Takotsubo Syndrome / C. Templin, C. Napp, J. Ghadri // Journal of the American college of cardiology. — 2016. — Vol. 16 (67). — P.1937—1940.

## REFERENCES

- Sato H, Tateishi H, Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm; In: Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure; Kodama K, Haze K, Hon M, eds. Tokyo: Kagakuhyouronsya Co. 1990; 56-64 p.
- Shao Y, Redfors B, Lyon AR et al. Trends in publications on stress-induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2012; 157: 435-436.
- Tranter MH, Wright PT, Sikkil MB Lyon AR. Takotsubo cardiomyopathy: the pathophysiology. *Heart Fail Clin.* 2013; 9: 187-196.
- Lyon AR, Rees PS, Prasad S, et al. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy — a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008; 5: 22-29.
- Tornvall P, Collste O, Ehrenborg E et al. A case-control study of risk markers and mortality in Takotsubo stress cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 1931-1936.
- Schneider B, Athanasiadis A, Stollberger C et al. Gender differences in the manifestation of tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2013; 166: 584-588.
- Santoro F, Ieva R, Spennati G et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy in a teen girl with pheochromocytoma. *Int J Cardiol.* 2012; 160: 48-49.
- Lyon AR, Bossone E, Schneider B et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18: 8-27.
- Redfors B, Shao Y, Ali A et al. Are the different patterns of stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy explained by regional mechanical overload and demand: supply mismatch in selected ventricular regions? *Med Hypotheses.* 2013; 81: 954-960.
- Eitel I, Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA.* 2011; 306: 277-286.
- Litvinenko RN, Shulenin SN, Kulikov AN et al. O differentsial'noj diagnostike tranzitornoj ishemii miokarda — takocubo-kardiomiopatii [On differential diagnosis of transient myocardial ischemia — takotsubo-cardiomyopathy]. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii [Bulletin of the Russian Military Medical Academy].* 2013; 1 (41): 1-10.
- Citro R, Rigo F, Previtali M et al. Differences in clinical features and in-hospital outcomes of older adults with takotsubo cardiomyopathy. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60: 93-98.
- Harina TP, Tarjanik PV, Gerashhenko EV i dr. Sindrom «razbitogo serdca» ili stress — inducirovannaja kardiomiopatija (sindrom takocubo) [Syndrome of «broken heart» or stress-induced cardiomyopathy (takotsubo syndrome)]. *Zdorov'e; Medicinskaja jekologija; Nauka [Health; Medical ecology; The science].* 2016; 1 (64): 55-60.
- Ahmed KA, Madhavan M, Prasad A. Brain natriuretic peptide in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress cardiomyopathy): comparison with acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2012; 23: 259-264.
- Frohlich GM, Schoch B, Schmid F et al. Takotsubo cardiomyopathy has a unique cardiac biomarker profile: NT-proBNP/myoglobin and NT-proBNP/troponin T ratios for the differential diagnosis of acute coronary syndromes and stress induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2012; 154: 328-332.
- Paur H, Wright PT, Sikkil MB et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a beta2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation.* 2012; 126: 697-706.
- Jaguszewski M, Osipova J, Ghadri JR et al. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2014; 35: 999-1006.
- Johnson NP, Chavez JF, Mosley WJ et al. Performance of electrocardiographic criteria to differentiate Takotsubo cardiomyopathy from acute anterior ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2013; 164: 345-348.
- Delgado GA, Truesdell AG, Kirchner RM et al. An angiographic and intravascular ultrasound study of the left anterior descending coronary artery in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2011; 108: 888-891.
- Giljarevskij SR. Kardiomiopatija takocubo: Podhody k diagnostike i lecheniju [Cardiomyopathy takotsubo: Approaches to diagnosis and treatment]. Moskva [Moscow]: MEDpress-inform, 2013; 184 p.
- Bossone E, Lyon A, Citro R et al. Takotsubo cardiomyopathy: an integrated multi-imaging approach. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014; 15: 366-377.
- Meimoun P, Clerc J, Vincent C et al. Non-invasive detection of tako-tsubo cardiomyopathy vs acute anterior myocardial infarction by transthoracic Doppler echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013; 14: 464-470.
- Citro R, Rigo F, D'Andrea A et al. Echocardiographic correlates of acute heart failure, cardiogenic shock, and in-hospital mortality in tako-tsubo cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014; 7: 119-129.
- Thavendiranathan P, Walls M, Giri S et al. Improved detection of myocardial involvement in acute inflammatory cardiomyopathies using T2 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012; 5: 102-110.
- Iacucci I, Carbone I, Cannavale G et al. Myocardial oedema as the sole marker of acute injury in Takotsubo cardiomyopathy: a cardiovascular magnetic resonance (CMR) study. *Radiol Med.* 2013; 118: 1309-1323.
- Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 1475-1487.
- Fejshanova LI, Malov AA, Bashirov RA. Rol' perfuzionnoj scintigrafii v diagnostike kardiomiopatii Takocubo [The role of perfusion scintigraphy in the diagnosis of Takotsubo cardiomyopathy]. *Prakticheskaja medicina [Practical medicine].* 2015; 4: 169-170.
- Christensen TE, Bang LE, Holmvang L et al. Cardiac Tc sestamibi SPECT and F FDG PET as viability markers in takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2014; 30: 1407-1416.
- Redfors B, Vedad R, Angerås O et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction—A report from the SWEDEHEART1 registry. *Int J Cardiol.* 2015; 185: 282-289.
- Singh K, Carson K, Shah R et al. Meta-analysis of clinical correlates of acute mortality in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2014; 113: 1420-1428.
- Haghi D, Athanasiadis A, Papavassiliu T et al. Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2006; 27: 2433-2439.

32. Pant S, Deshmukh A, Mehta K et al. Burden of arrhythmias in patients with Takotsubo Cardiomyopathy (apical ballooning syndrome). *Int J Cardiol.* 2013; 170: 64-68.
33. Murakami T, Yoshikawa T, Maekawa Y et al. Characterization of predictors of in-hospital cardiac complications of takotsubo cardiomyopathy: multi-center registry from Tokyo CCU Network. *J Cardiol.* 2014; 63: 269-273.
34. Kim J, Laird-Fick HS, Alsara O et al. Pericarditis in takotsubo cardiomyopathy: a case report and review of the literature. *Case Rep Cardiol.* 2013; 2013: 5.
35. Yeh RW, Yu PB, Drachman DE. Takotsubo cardiomyopathy complicated by cardiac tamponade: classic hemodynamic findings with a new disease. *Circulation.* 2010; 122: 1239-1241.
36. Santoro F, Ieva R, Musaico F et al. Lack of efficacy of drug therapy in preventing takotsubo cardiomyopathy recurrence: a meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2014; 37: 434-439.
37. Singh K, Parsaik A, Singh B. Recurrent takotsubo cardiomyopathy: variable pattern of ventricular involvement. *Herz.* 2014; 39: 963-967.
38. Palla AR, Dande AS, Petrini J et al. Pretreatment with low-dose beta-adrenergic antagonist therapy does not affect severity of Takotsubo cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 2012; 35: 478-481.
39. Santoro F, Ieva R, Ferraretti A et al. Safety and feasibility of levosimendan administration in takotsubo cardiomyopathy: a case series. *Cardiovasc Ther.* 2013; 31: 133-137.
40. Karvouniaris M, Papanikolaou J, Makris D et al. Sepsis-associated takotsubo cardiomyopathy can be reversed with levosimendan. *Am J Emerg Med.* 2012; 30: 832-837.
41. Shao Y, Redfors B, Scharin Tang M et al. Novel rat model reveals important roles of beta-adrenoreceptors in stress-induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 1943-1950.
42. Doncker DW, Pragt E, Weerwind PW et al. Rescue extracorporeal life support as a bridge to reflection in fulminant stress-induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2012; 154: e54-e56.
43. Gowdar S, Chhabra L. Takotsubo Cardiomyopathy Outcomes Should Be Stratified Based on the Triggering Etiology. *JACC.* 2016; (68) 15: 1705-1711
44. Templin C, Napp C, Ghadri J. Takotsubo Syndrome. *Journal of the American college of cardiology.* 2016; (67) 16: 1937-1940.

© А.Л. Ханин, С.Л. Кравец, 2017

УДК 616.24-036.12:616.24-002.5(048.8)

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(6).60-70

## ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И ТУБЕРКУЛЕЗ: АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ (обзор литературы)

**ХАНИН АРКАДИЙ ЛЕЙБОВИЧ**, докт. мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, 654005, Новокузнецк, пр. Строителей, 49, e-mail: prof.khanin@yandex.ru, тел. +7-384-345-48-73

**КРАВЕЦ СВЕТЛАНА ЛЕОНИДОВНА**, врач-фтизиатр ГКУЗ КО «Прокопьевский противотуберкулезный диспансер», Россия, 653024, Прокопьевск, ул. Серова, 6, e-mail: kompasha3@mail.ru, тел. +7-904-963-21-02

**Реферат. Цель** — изучить современные данные по проблеме сочетания хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и туберкулеза. **Материал и методы.** Приведен обзор отечественной и иностранной литературы о распространении бронхообструктивного синдрома при туберкулезе и сочетании ХОБЛ с туберкулезом. **Результаты и их обсуждение.** Существуют три клинических варианта сочетания ХОБЛ и туберкулеза легких: туберкулез развивается у пациентов с ХОБЛ; одновременное развитие обоих заболеваний; развитие ХОБЛ (вторичного хронического обструктивного бронхита) как следствие перенесенного туберкулеза легких. Сочетание ХОБЛ и туберкулеза — одно из частых коморбидных состояний в медицине, поскольку оба заболевания имеют однотипные факторы риска: курение, профессиональные, экологические вредности. В частности, длительное курение повышает риск развития туберкулеза в 15 раз по сравнению с некурящими. ХОБЛ выявляется у 23—35,5% пациентов с впервые выявленным туберкулезом, у каждого пятого диагностируется крайне тяжелая стадия заболевания по критериям GOLD. При сочетании ХОБЛ и туберкулеза наблюдается синдром взаимного отягощения: туберкулез характеризуется более выраженной клинической симптоматикой, чаще формируются полости распада с массивным бактериовыделением, чаще развивается хроническая дыхательная, сердечная недостаточность, отмечается неблагоприятный исход туберкулеза и более тяжелое течение ХОБЛ. **Выводы.** Отмечено, что не изучены многие детали патогенеза формирования обструктивных нарушений при сочетании этих заболеваний, не разработаны критерии диагностики и особенности фенотипов ХОБЛ у пациентов с туберкулезом, нет стандартов лечения больных с сочетанной патологией, имеются единичные работы, показывающие преимущество тиотропия бромидом и пролонгированных бета-2-агонистов в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами. В ряде исследований показано, что применение ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с ХОБЛ в 2,04 раза, а периодическое добавление системных глюкокортикостероидов в 4,31 раза увеличивает риск развития туберкулеза. В условиях напряженной ситуации по туберкулезу и увеличению распространения ХОБЛ эта проблема приобретает важное научно-практическое значение.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, туберкулез, бронхиальный обструктивный синдром, диагностика, терапия.

**Для ссылки:** Ханин, А.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез: актуальная проблема в реальной практике (обзор литературы) / А.Л. Ханин, С.Л. Кравец // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 6. — С.60—70. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(6).60-70.