

Синдром такоцубо: современные представления о патогенезе, распространенности и прогнозе

Александра Сергеевна Шилова^{1,2*}, Александра Олеговна Шмоткина^{1,3},
Адель Айратовна Яфарова³, Михаил Юрьевич Гиляров^{1,3}

¹ Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова
Россия, 119049, Москва, Ленинский проспект, 8

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Синдром такоцубо – это остро развивающаяся и, как правило, обратимая дисфункция миокарда левого желудочка. Наиболее часто синдром такоцубо проявляется локальной гипокинезией апикальных сегментов миокарда левого желудочка в ответ на эмоциональные или физические триггеры. Синдром такоцубо составляет около 2% от всех госпитализаций с подозрением на острый коронарный синдром. Диагностика синдрома такоцубо остается затруднительной. Клиническая картина острой фазы синдрома такоцубо зачастую не отличима от симптомов острого коронарного синдрома с подъемом или без подъема сегмента ST. Заболевание также сопровождается повышением маркеров повреждения миокарда, которое, однако, отличается от такового у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Наиболее распространенными для постановки диагноза являются модифицированные критерии клиники Mayo. Патогенез заболевания также мало изучен и представлен различными теориями, в которых главную роль играют катехоламины и их воздействие на миокард. На основании описанных семейных случаев синдрома такоцубо нельзя исключить генетическую предрасположенность к развитию заболевания. Несмотря на обратимую дисфункцию миокарда, почти в половине случаев синдром такоцубо осложняется развитием острой сердечной недостаточности, а госпитальная летальность сопоставима с таковой при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Вопрос о лечении синдрома такоцубо на сегодняшний день малоизучен. Проспективных клинических исследований каких-либо препаратов не проводилось. Считается, что тактика ведения пациентов с синдромом такоцубо, госпитализированных с подозрением на острый коронарный синдром, должна соответствовать протоколу ведения больных с инфарктом миокарда, пока острая коронарная патология не исключена. На сегодняшний день заболевание требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: синдром такоцубо, патогенез, прогноз, распространенность.

Для цитирования: Шилова А.С., Шмоткина А.О., Яфарова А.А., Гиляров М.Ю. Синдром такоцубо: современные представления о патогенезе, распространенности и прогнозе. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):598-604. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-598-604

Takotsubo Syndrome: Contemporary Views on the Pathogenesis, Prevalence and Prognosis

Alexandra S. Shilova^{1,2*}, Alexandra O. Shmotkina^{1,3}, Adel A. Yafarova³, Mikhail Yu. Gilyarov^{1,3}

¹ City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov
Leninsky prospect 8, Moscow, 119049 Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Takotsubo syndrome (TTS) is a reversible left ventricular dysfunction characterized by local apical hypokinesia usually triggered by a physical or emotional stress. According to the last available data TTS may represent 2% of all admissions for acute coronary syndromes. Despite the reliable prevalence, diagnosis of TTS remains difficult. The initial presentation, both clinically and electrocardiographically, is similar to an acute myocardial infarction (AMI). The biomarker profile is also similar, although the peaks of troponin and creatinine kinase levels are lower, and brain natriuretic peptide levels are higher in patients with TTS compared with ST-segment elevation AMI. Modified Mayo diagnostic criteria are the most common for the diagnosis. Pathogenesis of TTS currently is not well understood. Catecholamines appear to play a central role in the pathophysiology of TTS. However, it is conceivable that some people have a genetic predisposition to stress-induced TTS. A genetic predisposition has been suggested based on the few familial TTS cases described. Despite reversible myocardial dysfunction, acute heart failure is the most common complication in the acute phase of TTS. In-hospital mortality rate is comparable to that of ST-segment elevation AMI. There are no randomized clinical trials to support specific treatment recommendations in TTS. It is believed that the tactics of managing patients with TTS hospitalized with suspicion of acute coronary syndrome should comply with the protocol of management of patients with AMI while acute coronary pathology is not excluded.

Keywords: takotsubo syndrome, pathogenesis, prognosis, prevalence.

For citation: Shilova A.S., Shmotkina A.O., Yafarova A.A., Gilyarov M.Y. Takotsubo Syndrome: Contemporary Views on the Pathogenesis, Prevalence and Prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):598-604. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-598-604

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): a.s.shilova@gmail.com

Received / Поступила: 04.04.2018

Accepted / Принята в печать: 04.07.2018

Введение

Кардиомиопатия такоцубо – это остро развивающаяся дисфункция миокарда левого желудочка (ЛЖ), впервые описанная в 1990 г. Sato и соавт., характеризующаяся уникальным паттерном регионального, циркулярного снижения сократимости миокарда ЛЖ, приводящим к транзиторному баллонированию ЛЖ во время систолы. В основе заболевания лежит остро развивающаяся гибернация миокарда, зона которой выходит за пределы территории кровоснабжения одной коронарной артерии [1].

Свое название заболевание получило в честь слова «takotsubo», что в переводе с японского языка означает «горшок для ловли осьминогов». В литературе можно встретить множество синонимов для описания этой патологии, в том числе: синдром такоцубо, синдром «разбитого сердца», стресс-индуцированная кардиомиопатия. Согласно недавнему обзору европейской ассоциации по лечению сердечной недостаточности данная патология была обозначена как «острый, обратимый синдром, сопровождающийся сердечной недостаточностью». В том же обзоре предложено отказаться от термина «кардиомиопатия» в пользу термина «синдром такоцубо».

Несмотря на продолжающиеся в течение 25 лет исследования, патогенез и этиология заболевания остаются малоизученными [1-3]. Клиническая картина заболевания в остром периоде мало отличается от острого инфаркта миокарда [4,5]. Заболевание также сопровождается повышением маркеров повреждения миокарда, но уровень повышения тропонина и креатининфосфокиназы значительно ниже, тогда как уровень proBNP выше по сравнению с пациентами с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [5].

Эпидемиология

По данным крупного регистра NIS (the Nationwide Inpatient Sample), опубликованного в 2016 г. и включавшего 6523 пациента с синдромом такоцубо, распространенность заболевания составляет около 2% от всех госпитализаций с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) [6]. До 90% пациентов с синдромом такоцубо составляют женщины в постменопаузальном периоде. [7]. По данным Wedekind и соавт. от 2006 г. доля синдрома такоцубо среди женщин, госпитализированных по поводу ОКС, достигает 7-10%.

Диагностические критерии

В течение последних 10 лет представления о диагностике синдрома такоцубо меняются от диагноза-исключения (зона гипокинезии в области верхушки в сочетании с интактными коронарными артериями по данным коронарной ангиографии) к пониманию того,

что синдром такоцубо является самостоятельным заболеванием и имеет специфические признаки: гибернация миокарда, признаки воспаления и отека миокарда, что может быть подтверждено при проведении магнитной резонансной томографии (МРТ) миокарда в T2 режиме (наиболее характерным МРТ признаком является усиление T2 сигнала и трансмуральное расширение в области снижения локальной сократимости).

В настоящее время не существует общепринятых диагностических критериев для постановки диагноза «синдром такоцубо». В мировой литературе предложено несколько вариантов критериев, основанных на локальных регистрах (табл. 1). Наиболее распространенными на сегодняшний день являются модифицированные критерии Mayo (2011 г., США, Европа), согласно которой синдром такоцубо – острое кардиологическое событие, обычно сопровождающееся болью за грудиной и/или одышкой. Общим среди всех вариантов является наличие транзиторного нарушения локальной сократимости левого желудочка, зона которой выходит за пределы территории кровоснабжения одной коронарной артерии, несоответствие уровня повышения маркеров повреждения миокарда объему повреждения сердечной мышцы и отсутствие признаков атеротромбоза и признаков острого повреждения атеросклеротической бляшки по данным коронарной ангиографии.

Формы синдрома такоцубо

Нарушение локальной сократимости ЛЖ является обратимым. Обычно систолическая функция полностью восстанавливается в течение 10-14 дней. Наиболее известной является типичная, «апикальная» форма синдрома такоцубо, при которой развивается циркулярное баллонирование всех верхушечных сегментов ЛЖ. Однако описаны также и «неапикальные» формы синдрома такоцубо, распространенность которых, по данным локальных регистров, варьирует от 8,3% до 40%. На сегодняшний день выделяют следующие атипичные формы синдрома такоцубо:

- среднеventрикулярная форма (средне-верхушечные, средние, средне-базальные и базальные сегменты) – до 20% случаев;
- базальная форма (нижне-базальные и боковые сегменты) – до 3% случаев;
- инвертированная форма (циркулярное вовлечение базальных сегментов с гиперкинезией верхушечных сегментов) – до 5%;
- фокальная форма (локальное нарушение сократимости с признаками баллонирования).

Правомерность выделения фокальной формы синдрома такоцубо по-прежнему вызывает множество споров. Дифференциальная диагностика с очаговыми

Table 1. Diagnostic criteria for the takotsubo syndrome

Таблица 1. Диагностические критерии синдрома такоцубо

Регистр	Критерии
Диагностические критерии Готенберга (Швеция)	• Преходящий гипо- акинез или дискинез нескольких сегментов ЛЖ • Наличие стрессорного фактора (физического и/или эмоционального) (необязательно) • Отсутствие других причин повреждения миокарда (ишемия, миокардит, токсическое воздействие, тахикардия) • Незначительное повышение маркеров повреждения миокарда, не соответствующее объему повреждения миокарда по данным эхокардиографии
Диагностические критерии итальянского регистра (Италия)	• Типичные нарушения локальной сократимости ЛЖ, выходящие за рамки бассейна кровоснабжения одной коронарной артерии • Полная нормализация сократимости в течение 6 недель • Отсутствие потенциально инфаркт-связанной артерии или достоверных признаков острого повреждения бляшки, диссекции, тромбоза или спазма КА по данным коронарной ангиографии • Новые, транзиторные изменения ST сегмента и зубцов Т • Незначительное повышение маркеров повреждения миокарда (креатинфосфокиназы МВ 50%) • Исключение миокардита • Женщины в постменопаузе (необязательно) • Стрессорный фактор (необязательно)
Критерии клиники Mayo (США)	• Транзиторная систолическая дисфункция со значительным нарушением локальной сократимости ЛЖ (акинезия или дискинезия верхушки ЛЖ и/или средневерхушечных и базальных сегментов) • Отсутствие значимого (более 50%) стенозирования коронарных артерий и признаков острого повреждения атеросклеротической бляшки • Изменения ЭКГ (элевация сегмента ST и/или инверсия зубцов Т) • Незначительное повышение уровня маркеров повреждения миокарда • Отсутствие феохромоцитомы • Исключение миокардита или типичного для ишемии, позднего трансмурального накопления гадолиния по данным МРТ сердца

МРТ – магнитная резонансная томография

Table 2. Emotional and physical triggers for takotsubo syndrome

Таблица 2. Эмоциональные и физические триггеры при синдроме такоцубо

Эмоциональные факторы	Физические факторы
• Гнев • Смерть или тяжелое заболевание близких • Чрезвычайные ситуации (землетрясение) • Финансовые потери • Судебный процесс • Смена места жительства • Ссора • Выступление на публике • Сюрприз-вечеринка	• Анемия в результате желудочно-кишечного кровотечения • Употребление кокаина • Электроимпульсная терапия • Передозировка инсулина, бета-адреномиметиков • Оперативное вмешательство • Общий наркоз • Тяжелые заболевания (субарахноидальное кровоизлияние, тиреотоксикоз, хроническая обструктивная болезнь легких, острый холецистит) • Сильная боль (пневмоторакс, почечная или печеночная колика) • Нагрузочный тест (проба с добутамином) • Абстинентный синдром (алкоголь, опиаты) • Суицидальные попытки

формами миокардита и инфарктом миокарда предполагает обязательное проведение МРТ сердца и проведения интракоронарного ультразвука у этой категории пациентов. В литературе также встречаются описания синдрома такоцубо с изолированным вовлечением правых отделов сердца [2-4].

Клиническая картина

Клиническая картина острой фазы синдрома такоцубо зачастую неотличима от симптомов острого коронарного синдрома с подъемом или без подъема

сегмента ST. По данным международного регистра такоцубо (Taco-registry) самыми частыми симптомами заболевания являются: боль за грудиной, одышка и синкопе. Реже заболевание манифестирует с признаков острой сердечной недостаточности, остановки кровообращения на фоне жизнеугрожающих нарушений ритма, острой митральной недостаточности. При аускультации сердца может выслушиваться грубый систолический шум в проекции аорты, что требует исключения острой обструкции выносящего тракта ЛЖ.

Стрессовые факторы при синдроме такоцубо

Одним из основных, хотя и необязательных, критериев постановки диагноза синдрома такоцубо является наличие стрессового фактора, приводящего к развитию заболевания. Первые описания синдрома такоцубо были опубликованы после землетрясения в Японии, и в течение длительного времени считалось, что только эмоциональные триггеры могут быть причиной синдрома такоцубо, однако результаты недавних исследований демонстрируют, что физические факторы приводят к развитию синдрома такоцубо даже чаще, чем психо-эмоциональные (табл. 2).

На сегодняшний день исследователями синдрома такоцубо предложена новая классификация заболевания. В связи с большим количеством физических факторов, которые могут приводить к развитию острого баллонирования участков миокарда, что предположительно является единой патофизиологической реакцией сердечно-сосудистой системы на стресс, предложено определить все варианты синдрома такоцубо, развившегося под воздействием физических факторов (хирургическая травма, лекарственное воздействие, сепсис, кровопотеря и т.д.), как вторичный синдром такоцубо, тогда как классическое развитие заболевания под воздействием психо-эмоционального стресса решено обозначить как первичный синдром такоцубо.

Осложнения и прогноз

В течение длительного времени прогноз при синдроме такоцубо считался благоприятным. Но при анализе накопленных данных становится очевидным, что заболевание имеет не столь безобидный характер. Процент догоспитальной летальности при синдроме такоцубо неизвестен. Смертность во время острой фазы синдрома такоцубо у госпитализированных пациентов составляет по усредненным данным 4-5%, что сопоставимо с летальностью при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST при успешной реваскуляризации. Более того, несмотря на восстановление функции ЛЖ и отсутствие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, смертность после выписки из стационара оказывается значительно выше, чем в здоровой популяции той же возрастной категории [8]. На отдаленный прогноз пациентов, перенесших синдром такоцубо, в значительной степени влияют внесердечные заболевания [6], особенно если триггером синдрома такоцубо послужили физические факторы. В итальянском регистре пациентов с синдромом такоцубо процент внутрибольничных осложнений достигал 50% среди пациентов в возрасте старше 75 лет и 25% – в возрасте менее 75 лет [9,10]. По дан-

ным опубликованных региональных регистров внутрибольничная летальность составляет: в Германии и Австрии – 2,2% [11], в Италии – 2,6% [12], США – 4,2% [13], в Японии – 6,8% [14], по данным мета-анализа данных ряда регистров – 4,5% [15,16]. Singh и соавт. приводят данные о том, что частота развития рецидивов синдрома такоцубо – у 1,2% пациентов через 6 мес, и у 5% – в течение 6 лет [17]. При этом развитие рецидивов синдрома такоцубо более характерно для женщин. У пациентов в возрасте моложе 50 лет в среднем рецидивы наблюдались чаще, чем у лиц в возрасте старше 50 лет.

Проведенные исследования не показали достоверных различий в возрасте, клинических проявлениях или течении заболевания в зависимости от пола, но смертность среди мужчин выше, чем среди женщин [16]. Среди мужчин также чаще выявляется удлинение интервала QT, что является основным фактором риска для развития желудочковых тахикардий. Для мужчин с синдромом такоцубо также характерен более высокий уровень повышения маркеров повреждения миокарда, что, вероятно, связано с большей частотой физического стресса в качестве триггера для развития синдрома такоцубо. Частота развития кардиогенного шока варьирует по данным различных локальных регистров, и в среднем составляет 10%.

Патогенез синдрома такоцубо

На сегодняшний день существуют множество теорий патогенеза синдрома такоцубо, однако ни одна из них еще окончательно не подтверждена. Ниже рассмотрим некоторые из них.

Спазм коронарных артерий, нарушения микроциркуляции и структурные аномалии коронарных артерий в патогенезе синдрома такоцубо

Эндотелин является неселективным вазоконстриктором, который может вызывать, в том числе, и спазм коронарных артерий. В нескольких сравнительных исследованиях было показано, что уровень эндотелина у больных синдромом такоцубо был значительно повышен по сравнению с больными с острым инфарктом миокарда [18].

Предположительным звеном в патогенезе синдрома такоцубо является нарушение микроциркуляции, о чем свидетельствует снижение плотности капилляров в эндокарде и миокарде в сочетании с расширением межклеточного матрикса, выявленные при гистологических исследованиях. Нарушение микроциркуляции и обеднение дистального кровотока приводит к развитию относительной ишемии миокарда, что, вероятно, может приводить к гибели миокарда и незначительному некрозу кардиомиоцитов.

Центральная роль катехоламинов в патогенезе синдрома такоцубо

Изначально предполагалось, что в основе патогенеза синдрома такоцубо лежит прямое токсическое воздействие катехоламинов на миокард. Однако в ряде исследований измерение уровня катехоламинов при синдроме такоцубо показало противоречивые результаты. Так, Wittstein et al. продемонстрировали значительное повышение уровня катехоламинов в плазме у больных с синдромом такоцубо, возникшем на фоне эмоционального стресса, по сравнению с больными с инфарктом миокарда, осложненного развитием острой сердечной недостаточности до степени Killip 3 [19]. В исследованиях Y-Hassan и соавт. концентрация катехоламинов в плазме у 52% пациентов с синдромом такоцубо была не повышена, тогда как в 48% случаев уровень гормонов был повышен умеренно [3]. Также не выявлено повышения катехоламинов в плазме или метанефринов в моче у больных синдромом такоцубо, развившемся на фоне физического стресса. Причины этих противоречивых результатов, возможно, включают в себя гетерогенность стрессовых факторов в разных исследованиях, разное время, прошедшее после стресса до измерения уровня гормонов в крови, различия в технике проведения анализов в разных лабораториях. Тем не менее, отсутствие повышенного уровня катехоламинов в плазме крови не исключает ведущей роли гиперактивации симпатической нервной системы в патогенезе синдромом такоцубо. Ряд клинических ситуаций, сопровождающихся активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы – острое субарахноидальное кровоизлияние или тиреотоксикоз наиболее часто служат триггерами для развития изменений миокарда, схожих с таковыми при синдроме такоцубо. Таким образом, патофизиологически синдром такоцубо можно рассматривать как комплекс реакций сердечно-сосудистой системы в ответ на резкое повышение концентрации эндогенных или экзогенных катехоламинов.

Патогенез синдрома такоцубо может быть условно разделен на две стадии. На первом этапе в ответ на стресс происходит высвобождение катехоламинов (адреналина и норадреналина), инициированное когнитивными центрами головного мозга путем активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Этот эффект особенно значим в случаях синдрома такоцубо, вызванного эмоциональным стрессом. В ряде исследований продемонстрировано, что у пациентов, страдающих аффективными расстройствами, базовый уровень катехоламинов был выше, чем в группе контроля, что возможно, объясняет большее повышение концентрации катехоламинов в ответ на стресс у этой группы пациентов.

Вторая фаза патогенеза синдрома такоцубо соответствует реакции сердечно-сосудистой системы в ответ на резкое повышение концентрации катехоламинов в плазме. Предположительно основными механизмами являются: спазм коронарных артерий, прямое кардиотоксическое действие катехоламинов и оглушение (гибернация) миокарда.

Интересные данные были получены при исследовании уровня микро-РНК у пациентов с синдромом такоцубо: продемонстрирована достоверно более высокая концентрация микро-РНК-16 и -26a по сравнению с пациентами с ОКС, а также у пациентов с психиатрической патологией [7]. В настоящее время ведется множество исследований, посвященных изучению роли микро-РНК при различных патологиях, однако какие-либо практические выводы делать преждевременно. Складывается впечатление, что повышение уровня микро-РНК является универсальным механизмом в ответ на изменения в клетке.

Прямое кардиотоксическое действие катехоламинов

Катехоламины и продукты их окисления оказывают прямое токсическое воздействие на кардиомиоциты. Стимуляция β -адренорецепторов кардиомиоцитов катехоламинами в концентрации выше физиологической приводит к повышению активности аденилатциклазы посредством стимуляции синтеза Gs белка. В дальнейшем АТФ преобразуется в цАМФ, что активирует протеинкиназу, фосфорилирующую кальциевые каналы, а это приводит к их открытию. Как следствие, повышается концентрация Ca^{2+} в кардиомиоцитах. В результате перегрузки кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} происходит активация Ca^{2+} -зависимых протеаз и Na^{+} - Ca^{2+} -обменных каналов, что ведет к ускорению окислительных процессов и накоплению активных форм кислорода, и в конечном итоге может привести к некрозу кардиомиоцитов и их апоптозу через активацию каспазы и снижению способности клетки к сокращению [20].

Катехоламиновое оглушение (гибернация) миокарда

Ряд исследователей предполагают, что гибернация миокарда в острой фазе синдрома такоцубо может являться защитной реакцией. Стимуляция β_2 -адренорецепторов высокими дозами катехоламинов переключает синтез вторичных белков-мессенджеров со стимулирующего (Gs-белок) на ингибирующий (Gi-белок), что приводит к «нечувствительности» клетки к воздействию катехоламинов [18, 19].

Острое увеличение постнагрузки

Изменения гемодинамики при синдроме такоцубо (рис. 1) требуют дальнейшего изучения. Предпо-

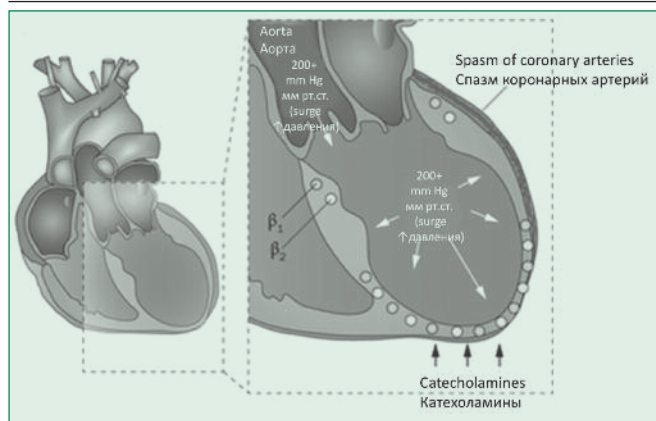


Figure 1. Hemodynamic changes in takotsubo syndrome [adapted from 18]

Рисунок 1. Изменение гемодинамики при синдроме такоцубо [адаптировано из 18].

жительно, острая фаза синдрома такоцубо характеризуется системной вазоконстрикцией, что ведет к увеличению общего периферического сосудистого сопротивления и закономерному повышению постнагрузки и конечно-систолического давления в ЛЖ. Типичным эхокардиографическим признаком этой стадии является гиперкинезия базальных сегментов [21]. Далее развивается вторая фаза, сопровождающаяся острой апикальной дисфункцией и парадоксальной вазодилатацией, снижением сердечного выброса и часто, как следствие, системной гипотензией с развитием острой сердечной недостаточности [22]. Типичным эхокардиографическим признаком этой стадии является появление зоны нарушения локальной сократимости с характерным паттерном баллонирования.

Генетические предпосылки для синдрома такоцубо

Наличие генетических факторов было исходно предположено после описания нескольких «семейных» случаев синдрома такоцубо, но при дальнейшем изучении были получены противоречивые результаты, касающиеся функционального полиморфизма генов α_1 -, β_1 - и β_2 -адренорецепторов, GRK-5 рецепторов и эстрогеновых рецепторов. Возможные генетические механизмы требуют дальнейшего изучения.

Некоторые вопросы лечения синдрома такоцубо

Вопрос о лечении синдрома такоцубо на сегодняшний день малоизучен. Проспективных клинических исследований каких-либо препаратов не проводилось. В мае 2017 г. был впервые подписан консенсус в разработке рекомендаций по лечению синдрома такоцубо. В данной статье мы не ставили своей целью подробно разобрать терапию синдрома такоцубо, остановимся лишь на наиболее спорных и актуальных

вопросах. В связи с тем, что в большинстве случаев заболевание проходит самостоятельно, при лечении пациентов с синдромом такоцубо необходимо помнить о принципе «Primum nil nocere».

На сегодняшний день существует убеждение, что тактика ведения пациентов с синдромом такоцубо, госпитализированных с подозрением на ОКС, должна соответствовать протоколу ведения больных с инфарктом миокарда, пока острая коронарная патология не исключена. Наиболее патогенетически оправданным выглядит назначение β -адреноблокаторов, хотя на сегодняшний день не существует данных с высокой степенью доказательности о влиянии назначения β -адреноблокаторов как на отдаленный прогноз, так и на частоту развития рецидивов синдрома такоцубо [23].

Тромбоэмболический синдром, включающий в себя ишемический инфаркт головного мозга, тромбоз полости ЛЖ и эмболию периферических артерий является одним из частых осложнений синдрома такоцубо, и может развиваться в любой момент течения заболевания. Пациенты с повышенным уровнем С-реактивного белка, достоверно высоким уровнем Д-димера и выражено нарушенной сократительной способностью миокарда, вероятно, относятся к группе более высокого риска развития тромбоэмболических осложнений. По аналогии с обширным передним инфарктом миокарда представляется целесообразным назначение антикоагулянтов коротким курсом с целью профилактики тромбоэмболических осложнений.

Вопрос применения вазоактивных лекарственных препаратов при синдроме такоцубо остается спорным. Если основываться на предположительном патогенезе заболевания, дальнейшая активация катехоламиновых рецепторов может ухудшить состояния пациента и его прогноз [12]. В настоящее время принято считать, что применение инотропных и вазопрессорных препаратов (добутамин, дофамин, норадреналин, адреналин, милренон, изопреналин) не показано при синдроме такоцубо. Существующие данные свидетельствуют о том, что катехоламины сами по себе могут вызывать развитие синдрома такоцубо [12], усугублять острую обструкцию выносящего тракта левого желудочка и замедлять спонтанное восстановление сократительной способности миокарда. В нескольких работах опубликован позитивный опыт применения левосимендана в комбинации с норадреналином у пациентов с синдромом такоцубо и на моделях животных [7, 13]. Однако к этим данным следует относиться с осторожностью, так как левосимендан, несмотря на отсутствие прямого стимулирующего эффекта на адренорецепторы, обладает катехоламино-подобным действием в связи с ингибированием фосфодиэстеразы, а, следовательно, повышает уровень цАМФ внутри клетки.

Заключение

На сегодняшний день в Российской Федерации накоплено мало данных о распространенности синдрома такоцубо и прогнозе, между тем, его распространенность имеет отчетливые этнические и национальные особенности (последние могут быть связаны и с различной настороженностью врачей в разных странах). Синдром такоцубо становится все более актуальной проблемой в современной кардиологии и интенсивной терапии. Данные с высокой степенью доказательности о безопасных и эффективных методах лечения и профилактики практически отсутствуют, при этом, как показала практика, синдром такоцубо является од-

ной из частых причин развития острой сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде и, вероятно, предиктором неблагоприятного прогноза для пациентов в критическом состоянии. Таким образом, представляется важным дальнейшее детальное изучение данной патологии в Российской Федерации, в т. ч. и с помощью создания национального регистра.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Y-Hassan S., De Palma R. Contemporary review on the pathogenesis of takotsubo syndrome: The heart shedding tears: Norepinephrine churn and foam at the cardiac sympathetic nerve terminals. *Int J Cardiol.* 2017;228:528-36. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.086
2. Templin C., Ghadri J.R., Diekmann J., et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373:929-38. doi: 10.1056/NEJMoa1406761
3. Y-Hassan S., Tornvall P., Tornerud M., Henareh L. Capecitabine caused cardiogenic shock through induction of global takotsubo syndrome. *Cardiovasc Revasc Med.* 2013;14:57-61. doi: 10.1016/j.carrev.2012.10.001
4. Win C.M., Pathak A., Guglin M. Not takotsubo: a different form of stress-induced cardiomyopathy - a case series. *Congestive Heart Failure.* 2011;17:38-41. doi: 10.1111/j.1751-7133.2010.00195.x
5. Cramer M.J., De Boeck B., Melman P.G., Sieswerda G.J. The 'broken heart' syndrome: what can be learned from the tears and distress? *Neth Heart J.* 2007;15:283-5.
6. Patel S.M., Chokka R.G., Prasad et al. Distinctive clinical characteristics according to age and gender in apical ballooning syndrome (takotsubo/stress cardiomyopathy): an analysis focusing on men and young women. *J Card Fail.* 2013;19:306-10. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.03.007
7. 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;63:269-73. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.09.003
8. Sharkey S.W., Windenburg D.C., Lesser J.R., et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (takotsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:333-41. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.057
9. Citro R., Rigo F., Previtali M., et al. Differences in clinical features and in-hospital outcomes of older adults with tako-tsubo cardiomyopathy. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:93-8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03730.x
10. Schneider B., Athanasiadis A., Schwab J., et al. Complications in the clinical course of tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2014;176:199-205. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.002
11. Schneider B., Athanasiadis A., Stöhlberger C., et al. Gender differences in the manifestation of takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2013;166:584-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.11.027
12. Citro R., Rigo F., D'Andrea A., et al. Echocardiographic correlates of acute heart failure, cardiogenic shock, and in-hospital mortality in takotsubo cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7:119-29. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.09.020
13. Brinjkij W., El-Sayed A.M., Salka S. In-hospital mortality among patients with takotsubo cardiomyopathy: a study of the National Inpatient Sample 2008 to 2009. *Am Heart J.* 2012;164:215-21. doi: 10.1016/j.ahj.2012.04.010
14. Isogai T., Yasunaga H., Matsui H., et al. Out-of-hospital versus in-hospital takotsubo cardiomyopathy: analysis of 3719 patients in the Diagnosis Procedure Combination database in Japan. *Int J Cardiol.* 2014;176:413-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.110
15. Singh K., Carson K., Shah R., et al. Meta-analysis of clinical correlates of acute mortality in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2014;113:1420-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.01.419
16. Schneider B., Athanasiadis A., Sechtem U. Gender-related differences in takotsubo cardiomyopathy. *Heart Fail Clin.* 2013;9:137-46. doi: 10.1016/j.hfc.2012.12.005
17. Singh K., Carson K., Usmani Z., et al. Systematic review and metaanalysis of incidence and correlates of recurrence of takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2014;174:696-701. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.221
18. Akashi Y.J., Nef H.M., Lyon A.R. Epidemiology and pathophysiology of takotsubo syndrome. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(7):387-97. doi: 10.1038/nrcardio.2015.39
19. Wittstein I.S. The Sympathetic Nervous System in the Pathogenesis of takotsubo Syndrome. *Heart Fail Clin.* 2016;12(4):485-98. doi: 10.1016/j.hfc.2016.06.012
20. Kassim T.A., Clarke D.D., Mai V.Q., et al. Catecholamine-induced cardiomyopathy. *Endocr Pract.* 2008;14(9):1137-49. doi: 10.4158/EP.14.9.1137
21. Ieva R., Santoro F., Ferraretti A., et al. Hyper-acute precipitating mechanism of Tako-Tsubo cardiomyopathy: in the beginning was basal hyperkinesis? *Int J Cardiol.* 2013;167:55-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.138
22. Schultz T., Shao Y., Redfors B., et al. Stress-induced cardiomyopathy in Sweden: evidence for different ethnic predisposition and altered cardio-circulatory status. *Cardiology.* 2012;122:180-6. doi: 10.1159/000338814
23. Santoro F., Ieva R., Musico F., et al. Lack of efficacy of drug therapy in preventing takotsubo cardiomyopathy recurrence: a meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2014;37:434-9. doi: 10.1002/clc.22280

About the Authors

Alexandra S. Shilova – MD, PhD, Doctor, Intensive Care Unit for Patients with Myocardial Infarction, City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov; Assistant, Chair of Faculty Therapy named after A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University
Alexandra O. Shmotkina – MD, Doctor, Intensive Care Unit for Patients with Myocardial Infarction, City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov; Post-Graduate Student, Chair of Preventive and Emergency Cardiology, Sechenov University
Adel A. Yafarova – Student, Sechenov University
Mikhail Yu. Gilyarov – MD, PhD, Deputy Chief Physician for Therapeutic Care, City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov; Professor, Chair of Preventive and Emergency Cardiology, Sechenov University

Сведения об авторах:

Шилова Александра Сергеевна – к.м.н., врач-реаниматолог, отделение реанимации и интенсивной терапии для больных инфарктом миокарда, ГКБ №1 им. Н. И. Пирогова; ассистент, кафедра факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Шмоткина Александра Олеговна – врач, отделение реанимации и интенсивной терапии для больных инфарктом миокарда, ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова; аспирант, кафедра профилактической и неотложной кардиологии, Сеченовский Университет
Яфарова Аделя Айратовна – студентка, Сеченовский Университет
Гильяров Михаил Юрьевич – д.м.н., зам. главного врача по терапии, ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова; профессор, кафедра профилактической и неотложной кардиологии, Сеченовский Университет