

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра факультетской терапии с курсом ПО

Реферат на тему:

«Кардиомиопатия Такоцубо»

Выполнила: Епифанцева А.В.

Врач-ординатор 112 группы, 1 года

Специальность терапия

Проверил: к.м.н., доцент Верещагина Т.Д.

Заведующая кафедрой, д.м.н., профессор

Никулина С.Ю.

Красноярск, 2022

Оглавление

Введение	3
Этиология кардиомиопатии Такоцубо	4
Патогенетические механизмы кардиомиопатии Такоцубо	6
Гистологические изменения в миокарде при кардиомиопатии Такоцубо	13
Клиническая картина кардиомиопатии Такоцуба.....	14
Методы диагностики кардиомиопатии Такоцуба	14
Критерии диагностики кардиомиопатии Такоцубо	22
Лечение кардиомиопатии Такоцубо	23
Прогноз при кардиомиопатии Такоцубо	28
Заключение	29
Список литературы.....	30

Введение

Кардиомиопатия Такоцубо (стресс-индуцированная кардиомиопатия, синдром апикального баллонирования) — это острый обратимый синдром сердечной недостаточности, клинически и электрокардиографически напоминающий острый коронарный синдром, который представляет собой доброкачественное состояние, возникающее из-за дисфункции верхушки и средних сегментов миокарда на фоне относительно сохранной сократимости или гиперкинеза базальных сегментов.

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

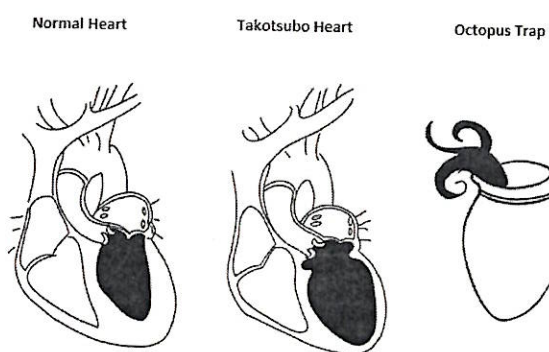


Рисунок 1. Схематическое изображение здорового сердца, сердца при КТ, ловушки для осьминогов «Тако Цубо»

Кардиомиопатия Такоцубо в клинической практике встречается все чаще, причем при самой разной патологии, что связано с улучшением

диагностики заболевания. И вместе с тем до сих пор этот диагноз устанавливается не всегда, в первую очередь в связи с недостаточной осведомленностью врачей о данном заболевании.

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

Этиология кардиомиопатии Такоцубо

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

применение лекарственных препаратов. Эти триггеры в рекомендациях европейских экспертов названы физическими.

В зависимости от того, какой именно фактор привел к развитию заболевания, КТ разделяется на первичную, когда симптомы обратимой сердечной недостаточности являются причиной обращения за медицинской помощью и, как правило, возникают при воздействии эмоционального стресса, и — вторичную, развивающуюся на фоне воздействия физических триггеров. По данным литературы, в 11-28% случаев не удастся установить тот или иной пусковой фактор, вызвавший развитие КТ. Ввиду того, что вторичная КТ наблюдается довольно часто, в 23% случаев среди всех причин, и с ней могут встретиться врачи разных специальностей, представляется целесообразным перечислить те основные заболевания и состояния, при которых описана КТ. Это такие медицинские вмешательства и ситуации, как анестезия, хирургические операции, прерывание беременности, выполнение радиочастотной аблации, проведение стресс-тестов, эндоскопические исследования и другие. Следующие лекарственные средства описаны как спровоцировавшие развитие КТ: адреналин, добутамин, эргометрин, химиопрепараты и др. КТ описана при обострении бронхиальной астмы, при пневмониях, тромбоэмболии легочной артерии. По данным литературы, КТ возникала на фоне сепсиса, при сотрясении мозга, желудочно-кишечном кровотечении, обострении воспалительных заболеваний кишечника, онкологических заболеваниях и др.

Многие авторы связывают развитие КТ при соматических заболеваниях с "катехоламиновой бурей", приводящей к активации автономной нервной системы, имеющей представительство во всех органах и передающей в головной мозг (ГМ) сигналы о произошедшем патологическом событии, а также, безусловно, — психологическая реакция человека на случившееся заболевание, госпитализацию, медицинские вмешательства.

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

Патогенетические механизмы кардиомиопатии Такоцубо

Патофизиология КТ сложна, механизмы, которые лежат в основе заболевания, до конца не изучены и продолжают исследоваться. Выдвигаются различные теории развития заболевания. Большое внимание уделяется прямому кардиотоксическому действию на миокард избытка катехоламинов (КХ), спазму коронарных микрососудов, вегетативному дисбалансу, оксидативному стрессу, воспалительным и метаболическим нарушениям в миокарде (рисунок 2).

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

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

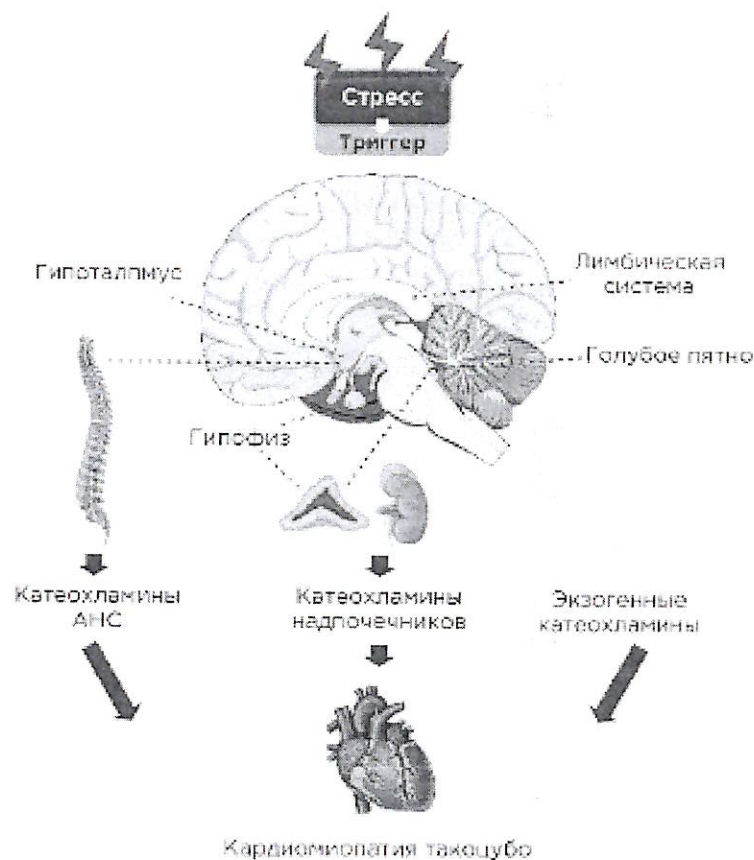


Рисунок 2. Патогенез кардиомиопатии Такоцуба

Сокращение: АНС — автономная нервная система.

Голубое пятно регулирует острую реакцию организма на стресс, поддерживая состояние "бдительности", которое, с одной стороны, способствует адаптации к изменениям окружающей среды, а с другой — может вызывать эмоциональные реакции, такие как напряжение и беспокойство. Активация голубого пятна вызывает секрецию норадреналина хромаффинными клетками мозгового вещества надпочечников, что, в свою очередь, стимулирует ось ГГН. Синтез кортизола в коре надпочечников является результатом активности оси ГГН. Кортизол воздействует на многие ткани, включая ГМ, и совместно с повышенной адренергической активностью способствует синтезу и секреции адреналина и норадреналина в мозговом веществе надпочечников.

Патогенез катехоламинового повреждения миокарда в свое время был описан профессором Меерсоном Ф. З., который объяснял

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

Важным звеном внутриклеточных нарушений при КТ является перегрузка кардиомиоцитов Ca^{2+} . В последние годы уточнены механизмы влияния КХ на кальций-регуляторную систему кардиомиоцитов. Согласно исследованиям 2020г было показано, что КХ при повышенном их уровне, стимулируя β -АР, подавляют экспрессию генов, кодирующих кальций-регуляторный белок (SERCA2a), в результате чего снижается его сродство с Ca^{2+} и последний накапливается в цитозоле и саркоплазматическом ретикулуме. Возникающий избыток Ca^{2+} в кардиомиоците вызывает митохондриальную дисфункцию: отек, открытие мегaporы митохондрий и в конечном итоге — к истощению запасов энергии в кардиомиоцитах. В результате возникает апоптоз кардиомиоцитов, при нарастающих нарушениях — некроз с фиброзом. Кроме того, перегрузка кардиомиоцитов Ca^{2+} также возникает вследствие повреждения сарколеммы митохондрий и саркоплазматического ретикулума продуктами окисления КХ — адренохромами, которые являются важным источником

активных форм кислорода, вызывающих оксидативный стресс, при котором вследствие активации перекисного окисления липидов повышается концентрация СЖК, блокируются белки дыхательной цепи митохондрий и цикла Кребса, что приводит к снижению синтеза АТФ. В последние годы описан еще один вариант оксидативного стресса при КТ — нитросативный стресс. Образующиеся при стрессовых воздействиях КХ стимулируют эндотелиальную NO-синтазу и тем самым продукцию свободного радикала оксида азота (NO-) — активного вазодилататора и регулятора ряда внутриклеточных процессов. Одновременно имеет место активация продукции еще одной активной формы кислорода — супероксид-анион радикала (O_2^-). Оба радикала очень быстро, практически с диффузионной скоростью, образуют пероксинитрит ($ONOO^-$), очень сильный окислитель, который легко проникает через клеточные мембраны по анионным каналам в клеточные компартменты, активно окисляет липидные структуры, повреждает молекулы ДНК, модифицирует белки. При этом пероксинитрит не только запускает процессы окислительные повреждения белков, но, как активный нитрующий фактор, обуславливает введение нитрогрупп в тирозиновые фрагменты белков, что провоцирует так называемый нитросативный стресс. Развитие последнего приводит к изменению гомеостаза кальция в митохондриях, нарушению функции митохондрий, истощению АТФ, приводит к развитию воспаления в миокарде. Пероксинитрит в низких и средних концентрациях способен запускать апоптотическую программу клеточной смерти, в то время как высокие концентрации пероксинитрита вызывают гибель клеток по некротическому пути.

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

образом, патологические эффекты избытка КХ при КТ многообразны и заключаются не только в их воздействии на β -рецепторный аппарат кардиомиоцитов, но и в развитии оксидативного и нитросативного стресса, воспалительных изменений и нарушения внутриклеточных метаболических процессов, приводящих к дефициту энергии в кардиомиоците и в результате — снижению сократимости миокарда (рисунок 3).



Рисунок 3. Механизмы катехоламинового повреждения миокарда при КТ.

Еще одним ключевым механизмом развития КТ ряд исследователей считают — генерализованный спазм микрососудов, артериол и преартериол. В ответ на стресс у пациентов с КТ возникает чрезмерная симпатическая активность, локальный выброс КХ в миокарде, стимуляция $\alpha_{1,2}$ -АР, повышается концентрация эндотелина-1 в плазме, что приводит к острой микрососудистой вазоконстрикции, ишемии, последующей реперфузии и "оглушению миокарда". Как известно, основным механизмом постишемической сократительной дисфункции является образование цитотоксичных свободных радикалов, которые выделяются при повторном поступлении кислорода в ранее ишемизированный миокард в момент реперфузии, перегрузка кардиомиоцитов кальцием, повреждение митохондрий и нарушение образования энергии в кардиомиоцитах. Микроваскулярная дисфункция в

остром периоде КТ была выявлена при помощи неинвазивных и инвазивных диагностических методик. По данным литературы, в острой фазе КТ у пациентов наблюдалось снижение резерва коронарного кровотока, измеренного с помощью трансторакальной доплерографии или позитронно-эмиссионной томографии-сканирования, при этом внутривенное введение аденозина временно улучшало перфузию миокарда, а на фоне выполнения холодовой пробы, либо при интракоронарном введении ацетилхолина перфузия ЛЖ ухудшалась. Также нередко сообщается о феномене "замедленного кровотока" по данным коронарографии у больных с КТ, что характерно для микроваскулярной дисфункции, при этом наблюдается спонтанное восстановление кровотока при повторном исследовании через 1 мес.

Подтверждают роль микроциркуляторных нарушений данные биопсии миокарда у пациентов с КТ, которые продемонстрировали индуцированный КХ апоптоз эндотелиальных клеток микрососудов. Гипотеза об участии микрососудистых нарушений при КТ согласуется с данными о том, что патофизиология КТ имеет общие черты с микрососудистой стенокардией, в основе которой, как известно, также лежит микроваскулярная дисфункция и нарушения перфузии миокарда. Как и КТ, микроваскулярная стенокардия часто встречается у женщин в постменопаузе, нередко болевой синдром возникает на фоне отрицательных эмоций; пациентки при той и другой патологии характеризуются тревожными личностными особенностями, у них часто отсутствуют обструктивные изменения коронарных артерий.

Еще один ключ к пониманию патогенеза КТ — поразительное гендерное преобладание: 90% пациенток — женщины, из них 80% — в постменопаузе. Эти факты не оставляют сомнений в том, что снижение эстрогенов может predispose к развитию КТ. Действительно, женщины старше 55 лет имеют почти пятикратный риск развития КТ по сравнению с женщинами моложе 55 лет. Эстрогены защищают

кардиомиоциты от индуцированной изадринном продукции КХ. Известно, что снижение уровня эстрогенов ослабляет вагусные влияния в вегетативном центре гипоталамуса, что увеличивает реактивность СНС при ее активации. Эстрогены воздействуют на тонус сосудов, уменьшая вазоконстрикцию, в т.ч. на уровне артериол миокарда за счет образования эндотелиальной NO-синтазы. Доказано, что эстрогены снижают болевую чувствительность, влияя на ноцицептивные центры ГМ. Наконец, в менопаузе у женщин повышается плотность $\beta 1$ -АР и меняется соотношение $\beta 1$ - и $\beta 2$ -АР в миокарде, а также повышается чувствительность $\alpha 1$ -АР к КХ.

Мысль о генетической предрасположенности к КТ также не оставляет исследователей в покое, т.к. несмотря на частоту развития данного заболевания у женщин в менопаузе, встречаемость КТ в этой популяции женщин в целом все-таки относительно невелика. Сообщалось, что КТ возникает у близких родственников, однако модель менделевского наследования у нескольких поколений для КТ не была описана. Вероятно, генетическая предрасположенность имеет полигенную природу и реализуется путем разных механизмов. Так, описана связь между фенотипом КТ и полиморфизмом гена $\beta 1$ -АР. Таким образом, вопросы генетической предрасположенности при данной патологии требуют дальнейшего изучения.

Замечена связь так же с другими факторами, ассоциированными с КТ. Так, нарушение функции щитовидной железы нередко наблюдается у пациентов с КТ. В нескольких работах описаны случаи заболевания, развившегося на фоне тиреотоксикоза. Интересны данные литературы, касающиеся сахарного диабета (СД) при КТ. В ряде крупных исследований было показано, что распространенность СД у пациентов с КТ ниже, чем в общей популяции. Так, по результатам американского национального исследования здоровья и питания (NHANES) было выявлено, что у 33894 пациентов с КТ (88,9% женщин) встречаемость

СД была достоверно ниже по сравнению с общей популяцией (16,8% и 27%, соответственно. Этот феномен объяснялся наличием у больных СД автономной нейропатии, которая ослабляет взаимосвязи мозга и сердца, таким образом, охраняя миокард от последствий катехоламинового шторма. Вместе с тем по некоторым данным у больных с КТ, имеющих СД, было больше внутрибольничных осложнений и повышена долгосрочная смертность (медиана наблюдения =27,5 мес.).

Гистологические изменения в миокарде при кардиомиопатии Такоцубо

Морфологические исследования миокарда у больных с КТ немногочисленны. При изучении аутопсийного материала обнаруживался выраженный интерстициальный отек миокарда с мукоидным компонентом и нерезко выраженной лимфомакрофагальной инфильтрацией стромы очагового или диффузного характера, редко — небольшие субэндокардиальные кровоизлияния. Признаки очагового некроза миокарда, как правило, отсутствуют, но наблюдается усиление фиброзных процессов в миокарде. В кардиомиоцитах умерших отмечены также контрактуры кардиомиоцитов с участками некроза и воспалительной инфильтрации в виде поясков ("contraction band necrosis") (рисунок 4), что характерно для прямого токсического воздействия норадреналина на сердечную мышцу.

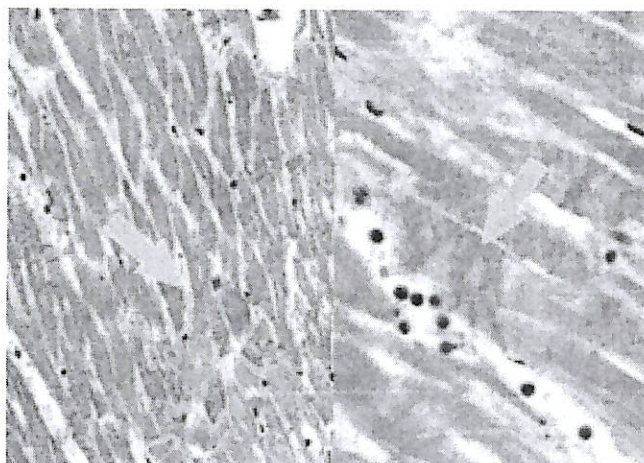


Рисунок 4. "Contraction band necrosis" в миокарде при КТ (указан стрелками).

Как уже указывалось ранее, атеросклеротические изменения коронарных артерий (но без тромбоза) не исключают развития КТ. В литературе приводится описание клинического наблюдения, когда КТ у пациента развилась на фоне острого ИМ, при этом авторами ИМ был расценен как стрессовый фактор для возникновения КТ. В практике имеется наблюдение, при котором на фоне инфекции COVID-19 у пациентки развилась типичная КТ (апикальный вариант), а на 7 день заболевания при нарастании признаков интоксикации и воспалительных изменений — нижний ИМ 2 типа; через сутки больная умерла.

Клиническая картина кардиомиопатии Такоцуба

Клинические проявления КТ напоминают картину ОКС или острой левожелудочковой недостаточности. По данным регистров самыми частыми симптомами заболевания являются: боль в грудной клетке (67,9-75,9%) и одышка (46,9-51,8%). Реже встречаются такие симптомы, как сердцебиение (11-12%), обморок (7,7-8,9%), тошнота/рвота (14-49,5%). Некоторые авторы описывают дебют заболевания в виде остановки кровообращения на фоне жизнеугрожающих нарушений ритма. У многих больных имеются симптомы тревоги, могут наблюдаться неврологические и психические нарушения. При вторичной КТ в клинической картине присутствуют симптомы основного заболевания, спровоцировавшего развитие КТ.

Методы диагностики кардиомиопатии Такоцуба

Электрокардиография

ЭКГ в остром периоде заболевания изменена у большинства больных. Наиболее часто регистрируются инверсия зубца Т (у 41-91% пациентов), удлинение интервала QT (38-97%), подъем сегмента ST (встречается у 35-56%), депрессия сегмента ST (наблюдается у 8-19,1%); реже выявляется

блокада левой ножки пучка Гиса (0-5% больных) [5, 7, 8], патологический зубец Q (15-22%) [2, 6, 7]. Следует отметить, что у 14% больных с КТ не находят изменений ЭКГ, объяснения этому факту пока не найдено. Подъем сегмента ST, причем амплитуда элевации обычно меньше, чем при инфаркте миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST), преимущественно выявляется в прекардиальных отведениях V2-V5 и отведениях от конечностей II и aVR, тогда как при переднем ИМпST подъем сегмента ST обнаруживается чаще в прекардиальных отведениях V1-V4 и отведениях от конечностей I и aVL; повышение сегмента ST только в отведениях II, III, aVF считается не характерным для КТ. В последние годы было предложено несколько ЭКГ критериев, которые с высокой чувствительностью и специфичностью позволяют отличить КТ от переднего ИМпST. Так, подъем сегмента ST в отведении aVR при отсутствии его подъема в отведении V1 позволял дифференцировать КТ от ИМпST с чувствительностью 73%, специфичностью 84%. Стойкая элевация сегмента ST через 72 часа после поступления обнаруживается у 19% пациентов и прогнозирует риск развития внутрибольничных осложнений. Инверсия зубца T в основном встречается в прекардиальных отведениях, нарастает в течение нескольких дней с последующим постепенным разрешением в сроки от нескольких дней до недель. Зубцы T, как правило, более глубокие и распространенные по сравнению с пациентами с ИМ. У больных с поздним обращением эти признаки могут быть единственными обнаруживаемыми изменениями ЭКГ и, следовательно, важными для диагностики. Считается, что инверсия зубца T связана с наличием отека миокарда и может сохраняться в течение нескольких месяцев даже после восстановления сократительной способности ЛЖ, оставляя "электрофизиологический след" перенесенной КТ.

Удлинение интервала QT — частый признак КТ, менее характерный для больных ИМ, может сохраняться от нескольких дней до недель. Патологические зубцы Q при КТ встречаются реже, чем при переднем

ИМпСТ (15% vs 69%). При КТ, как и при переднем ИМпСТ, зубцы Q могут возникать в острой фазе, но быстро регрессировать с восстановлением зубца R, что соответствует "электрическому оглушению".

По сравнению с ИМпСТ пациенты с КТ обычно имеют более низкие пиковые значения тропонинов Т/І и уровни креатинфосфокиназы-МВ из-за отсутствия некроза миокарда. Кроме того, для КТ характерно несоответствие между степенью повышения биомаркера и выраженностью дисфункции миокарда. Высокий уровень тропонина при поступлении является предиктором худшего исхода в стационаре. Следует отметить, что при КТ, развивающемся на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19), отмечены более высокие значения тропонина, чем у больных, не переносящих эту инфекцию. Вместе с тем КТ часто связана со значительным увеличением в плазме уровней натрийуретического пептида В-типа (BNP) и N-концевой фрагмент проBNP, достигая пика примерно через 24-48 ч после появления симптомов. Предполагается, что высокие уровни этих гормонов могут быть вызваны главным образом интенсивным отеком миокарда, а не растяжением камер сердца. Показано, что на основании возраста, пола, наличия психических расстройств в анамнезе, данных фракции выброса (ФВ) ЛЖ и соотношения уровней BNP/тропонин І при поступлении можно дифференцировать КТ и ИМпСТ с чувствительностью 92% и специфичностью 77%. Помимо приведенных биомаркеров, в последнее время предложено несколько новых показателей для дифференциальной диагностики КТ и ИМпСТ. Например, копептин (С-концевой провазопрессин), который сам по себе не помогает отличить КТ от ИМпСТ, однако соотношение копептин/Nконцевой фрагмент проBNP позволяет различать КТ и ИМпСТ.

Коронарная ангиография и вентрикулография

Несмотря на то, что коронароангиография (КАГ) не подтверждает диагноз КТ, она имеет важное диагностическое значение для обнаружения тромбоза коронарных артерий и ОКС. Как ранее указывалось, в настоящее

время ишемическая болезнь сердца (ИБС) и атеросклеротическое поражение коронарных артерий не исключают КТ, тем более что возраст пациентов с данным заболеванием является фактором риска ИБС. 23% из 1016 пациентов с КТ имели сопутствующую обструктивную ИБС, а 41% — необструктивную форму ИБС. Важно помнить, что зона нарушения сократимости миокарда при КТ в отличие от ИМ всегда выходит за рамки бассейна одной коронарной артерии. Иногда для проведения дифференциального диагноза КТ и ИМ без обструкции коронарных артерий (ИМбоКА) требуются методы внутрисосудистой визуализации, такие как внутрисосудистое ультразвуковое исследование и оптическая когерентная томография, с помощью которых можно обнаружить такие причины ИМ, как разрыв или эрозия небольшой атеросклеротической бляшки, а также — спонтанную диссекцию коронарной артерии. Надежным методом диагностики при КТ является вентрикулография, визуализирующая нарушение сократимости миокарда с типичной для КТ картиной (рисунки 5, 6).

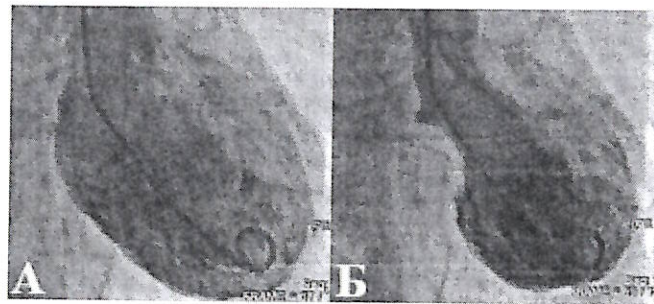


Рисунок 5. Вентрикулография у пациента с типичной (апикальной) формой КТ. А – ЛЖ в диастоле; Б – ЛЖ в систоле

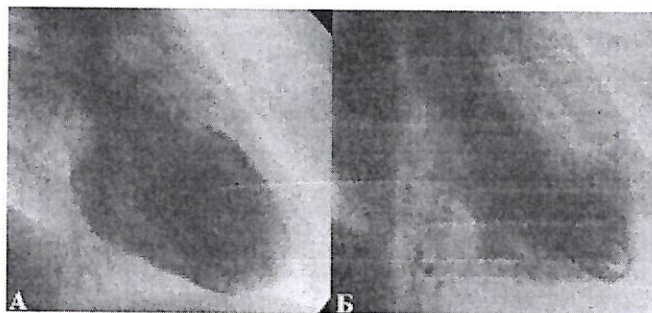


Рисунок 6. Вентрикулография у пациента со среднежелудочковой формой КТ: А – ЛЖ в диастоле; Б – ЛЖ в систоле. Определяются два локальных участка гипокинезии передней и нижней стенок ЛЖ.

Примерно 33% пациентов с характерным апикальным баллонированием имеют феномен "апикального соска" — небольшой участок с сохраненной сократимостью на верхушке ЛЖ, что позволяет отличить КТ от переднего ИМпST, при котором этот признак не определяется. Вентрикулография может выявить обструкцию выходного тракта (ВТ) ЛЖ, встречающуюся примерно у 20% пациентов с КТ. Поэтому при проведении вентрикулографии рекомендуется гемодинамическая оценка градиента давления в ВТ ЛЖ, а также оценка конечного диастолического давления в ЛЖ. Компьютерная томографическая ангиография (КТА) у пациентов, которым не может быть выполнена КАГ, неинвазивная КТА является подходящей альтернативой, особенно у стабильных пациентов с низкой вероятностью ОКС, при подозрении на рецидив КТ, а также в тех случаях, когда пациент поступил в подострую фазу заболевания. КТА предоставляет информацию как об анатомии коронарной артерии, так и о региональном сокращении ЛЖ.

Эхокардиография (ЭхоКГ)

ЭхоКГ — наиболее часто используемый метод диагностики при выявлении КТ. С помощью ЭхоКГ можно идентифицировать различные варианты нарушения сократимости ЛЖ при КТ (рисунки 7, 8).

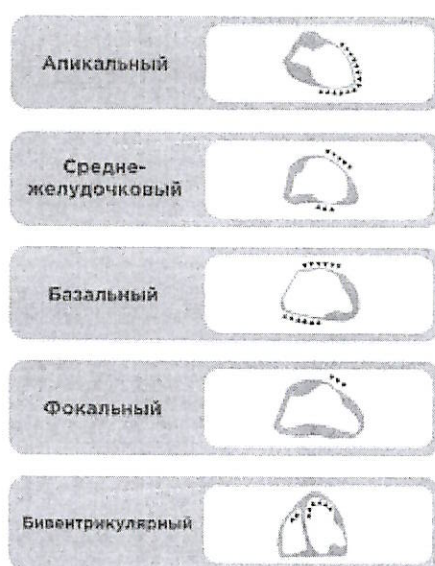


Рисунок 7. Анатомические варианты КТ

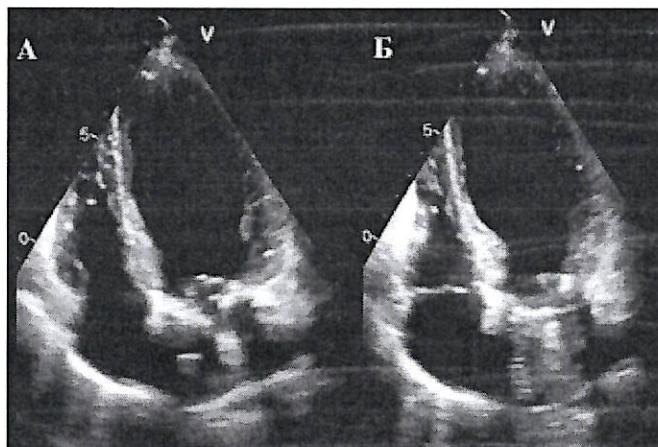


Рисунок 8. ЭхоКГ у пациента с типичной (апикальной) формой КТ (четырёхмерный вид): А – диастола ЛЖ; Б – систола ЛЖ.

Во время рецидива заболевания, как указывалось, паттерн нарушений сократимости ЛЖ может меняться. Дополнительным способом для дифференциальной диагностики КТ и ИМ может быть оценка индекса сферичности ЛЖ. Это простой, быстрый и воспроизводимый показатель для оценки геометрических изменений, который потенциально может использоваться в качестве еще одного количественного параметра в дополнение к стандартным диагностическим критериям. Обычно сократимость ЛЖ по данным рутинного ЭхоКГ полностью восстанавливается через 4-8 нед., в то время как нарушения глобальной продольной и циркулярной деформации, выявленные при помощи speckle tracking ЭхоКГ, как сообщается, сохраняются в течение нескольких месяцев после острой фазы КТ. Таким образом, оценка ФВ ЛЖ как единственного маркера функционального улучшения сократимости не является оптимальной, т.к. имеется более чувствительный метод, способствующий более детальной оценке восстановления сократимости ЛЖ — speckle tracking ЭхоКГ. Остаточные нарушения сократимости могут быть обусловлены изменением ориентации волокон на фоне ремоделирования миокарда при КТ, однако вопрос о ценности этого диагностического метода требует дальнейшего изучения на больших выборках пациентов.

Магнитно-резонансная томография сердца (МРТ)

Как уже упоминалось, бывает довольно трудно дифференцировать КТ с ИМбоКА, а также с миокардитом, протекающим под маской ИМ. В таких случаях на помощь приходит МРТ с контрастированием гадолинием. По мнению европейских и американских экспертов, этот метод при КТ является "золотым стандартом". Он позволяет выполнить качественную и количественную оценку сократимости ЛЖ и правого желудочка, их объемов, оценить наличие перикардального и плеврального выпота, тромбов и, что особенно важно, выявить признаки повреждения миокарда, характерные для ИМ, миокардита, КТ и других кардиомиопатий. Недавно были установлены конкретные МРТкритерии для диагноза КТ во время острой фазы заболевания, которые включают комбинацию типичных нарушений сократимости стенки ЛЖ, отек и отсутствие ишемического и поствоспалительного некроза миокарда по результатам оценки позднего накопления гадолиния. У большинства пациентов с КТ присутствует отек миокарда в областях с аномальной систолической функцией, связанный в первую очередь с процессами воспаления, возможно — транзиторной ишемии миокарда. Новым инструментом для количественного анализа региональной деформации ЛЖ считается методика speckle tracking МРТ, позволяющая количественно оценить деформацию всех камер сердца. Имеется информация, что нарушение глобальной продольной деформации по данным МРТ может служить прогностическим фактором, определяющим исход при КТ. Более того, нарушение вращательной механики и периферическая диссинхрония были идентифицированы как характерные особенности МРТ при КТ. МРТ следует использовать в острой фазе КТ, когда затруднительно получить оптимальные ЭхоКГ изображения или когда подозревается другой диагноз, например миокардит или ИМ, требующий иной терапевтической стратегии. В последующем в течение 2 мес. также рекомендовано выполнять МРТ сердца для подтверждения диагноза КТ.

Другие методы исследования

Определенную диагностическую ценность, по данным литературы, при КТ имеют позитронная эмиссионная томография миокарда и перфузионная сцинтиграфия миокарда. Однако имеющиеся данные по результатам сцинтиграфии носят противоречивый характер. Исследования с помощью позитронной томографии сердца — немногочисленны. Диагностический алгоритм при КТ Дифференциальная диагностика КТ и ОКС часто затруднена из-за сходства клинической картины, изменений ЭКГ, реакции сердечных биомаркеров. Основными диагностическими инструментами в таком случае выступают ЭхоКГ, КАГ и вентрикулография, а также — МРТ. При этом, если у больного отсутствует элевация сегмента ST, предлагается использовать шкалу стратификации риска КТ InterТАК (таблица 1). Согласно полученным баллам, по данной шкале определяется степень вероятности КТ. Пациенты с итоговым значением в 30 баллов имеют прогнозируемую вероятность развития КТ 70 баллов — >90%.

Таблица 1

Шкала стратификации риска КТ InterТАК

Женский пол	25 баллов
Эмоциональный стресс	23 балла
Физический стресс	13 баллов
Отсутствие депрессии ST на ЭКГ (кроме отведения AVR)	12 баллов
Психологические нарушения	11 баллов
Неврологические нарушения	9 баллов
Удлинение QT	6 баллов

Критерии диагностики кардиомиопатии Такоцубо

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

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

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

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

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

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

6. Обструктивное поражение коронарного русла не исключает КТ.

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

8. Заболевают преимущественно женщины в постменопаузе.

Лечение кардиомиопатии Такоцубо

В настоящее время нет рандомизированных клинических исследований, касающихся лечения пациентов с КТ, поэтому все рекомендации по ведению больных с данной патологией имеют класс доказательности "С" и основаны на клиническом опыте врачей и мнении экспертов. Тактика ведения больного зависит от конкретной клинической ситуации и стратификации риска развития осложнений. Так, согласно шкале GEIST, разработанной по результатам международного многоцентрового регистра (учитывается пол, ФВ ЛЖ, наличие в анамнезе неврологических нарушений, поражение правого желудочка), в зависимости от набранных баллов пациентов с КТ подразделяют на пациентов с низким, средним и высоким риском внутрибольничных осложнений (таблица 2).

Таблица 2

Шкала риска внутрибольничных осложнений GEIST у больных с КТ

Факторы риска внутрибольничных осложнений		Баллы	
Мужской пол		+20	
Неврологические нарушения в анамнезе		+20	
Поражения правого желудочка		+30	
ФВ ЛЖ		$-10 \times \text{ФВ ЛЖ}$	
Низкий		Средний	Высокий
Количество баллов по шкале GEIST	<20	20-40	>40
Частота внутрибольничных осложнений	13%	24%	59%

На догоспитальном этапе и начальном стационарном этапе, пока диагноз ОКС не исключен, пациенты, как правило, получают такую же

терапию, как при ОКС, включая антиагреганты и антикоагулянты в рекомендованных дозировках, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/ блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) с целью восстановления функции ЛЖ, диуретики, нитраты и антиаритмические средства при наличии показаний. При подозрении на КТ в случае необходимости инотропной поддержки следует предпочесть использование левосимендана и механическую поддержку кровообращения и дыхания. Окончательно не решен вопрос об эффективности бета-адреноблокаторов (ББ) при КТ. Несмотря на то, что ББ логично рассматривать как патогенетическую терапию при данном заболевании, фактически не было получено данных, подтверждающих их пользу как в острой фазе заболевания, так и в долгосрочной перспективе. Причины этого факта остаются непонятными.

Осложнения КТ в острый период и их лечение

Кардиогенный шок (КШ) при КТ по данным литературы развивается в 6-20% случаев. Лечение КШ при КТ является сложной задачей, потому что обычные подходы, а именно — рутинное использование вазопрессоров и инотропных средств, могут быть потенциально опасными. У пациентов с КТ, получающих катехоламины внутривенно, по данным литературы, нередко наблюдаются серьезные нарушения кровообращения и сердечной функции, более неблагоприятные исходы в стационаре и более высокие показатели долгосрочной смертности по сравнению с пациентами, не получающими такой фармакологической поддержки. В качестве альтернативы классическим инотропам предлагается использовать левосимендан — некатехоламинергический инотропный препарат, однако его следует использовать у пациентов с нарушенной систолической функцией при систолическом артериальном давлении ≥ 90 мм рт.ст. и при отсутствии обструкции ВТ ЛЖ, которая встречается при КТ. При обструкции ВТ ЛЖ и артериальном давлении >90 мм рт.ст. следует

рассмотреть вопрос о назначении β 1-селективных ББ с коротким периодом полувыведения (рисунок 9). Механическая поддержка кровообращения (экстракорпоральная мембранная оксигенация и внутриаортальная баллонная контрпульсация) также используется у пациентов с КТ и КШ. Аритмии возникают в острой фазе КТ у 8,1-10% пациентов. Фибрилляция предсердий возникает в 4,7% случаев, дисфункция синусового узла — в 1,3%, а атриовентрикулярная блокада — в 2,9%, что, скорее всего, связано с нейро-вегетативным дисбалансом, катехоламиновым стрессом. Данные регистра GEIST показывают, что наиболее частыми нарушениями ритма являются желудочковые аритмии и полная атриовентрикулярная блокада. Неотложное лечение желудочковой тахикардии включает фармакологический подход с применением сульфата магния и/или β 1-блокатора короткого действия, а также — электроимпульсную терапию. Следует отметить, что из-за высокой распространенности удлиненного интервала QT у пациентов с КТ во время острой фазы, необходимость использования амиодарона или соталола оценивается в каждом конкретном случае индивидуально. При наличии желудочковой тахикардии *torsade de pointes*, связанной с удлинением интервала QT, также применяют сульфат магния, β 1-блокатор короткого действия и электроимпульсную терапию. Стойкая атриовентрикулярная блокада высокой степени требует имплантации кардиостимулятора (рисунок 9). Среди больных с КТ часто встречается аритмогенная внезапная остановка кровообращения, поэтому Американская кардиологическая ассоциация включила КТ в число потенциальных показаний для носимых кардиовертер-дефибрилляторов. Следует отметить, что остановка кровообращения чаще встречалась у пациентов с КТ при физическом, а не эмоциональном триггере, развивается, как правило, при поступлении, но может возникнуть в течение всей острой фазы. Кардиоэмболические осложнения при КТ возникают у 0,8-4% пациентов и связаны с образованием тромба в полости ЛЖ. Период повышенного риска тромбообразования в ЛЖ составляет ~2 нед. после

начала заболевания. Пациентам с признаками наличия тромбов в ЛЖ во время госпитализации, по мнению экспертов, следует назначать пероральные антикоагулянты на срок до 3-х мес. до полного разрешения тромбоза. Вопрос о том, какие препараты являются эффективными в этих случаях не изучен. Назначаются как антагонисты витамина К, так и прямые пероральные антикоагулянты. Ряд исследователей предлагают назначать антикоагулянты больным с КТ профилактически на срок до 3 мес. при следующих условиях: типичный (апикальный) вариант КТ, ФВ ЛЖ $\leq 30\%$, имеется другое сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе, повышен уровень С-реактивного белка, уровень тропонина-I >10 нг/мл и количество лейкоцитов при поступлении $>10 \times 10^3$ клет/ок/мкл. Считается, что при апикальном баллонировании без признаков внутрисердечного тромбоза и повышенного уровня тропонина при поступлении показания для профилактического назначения антикоагулянтов отсутствуют. Пациенты со средне-желудочковым или базальным типами КТ и нормальным уровнем тропонина также не нуждаются в профилактическом приеме антикоагулянтов.

ОСТРЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ



Рисунок 9. Подходы к лечению острых осложнений при КТ

Сокращения: АВ – атровентрикулярный, ВЭКС – временная электрокардиостимуляция, НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких, ОВТЛЖ – обструкция выходного тракта левого желудочка, ОКС – острый коронарный синдром, ОСН

– острая сердечная недостаточность, САД – систолическое артериальное давление, ФВ – фракция выброса, ЭКС – электрокардиостимуляция.

Лечение КТ после выписки

Подходом первой линии является "управление" стрессовыми ситуациями и сопутствующими заболеваниями, которые могут спровоцировать рецидив заболевания. Что касается иАПФ/БРА, ББ, то в настоящее время данные по эффективности этих препаратов в отдаленном периоде заболевания у больных с КТ довольно противоречивы. В одном из крупнейших регистров пациентов с КТ продемонстрировали, что использование иАПФ/БРА связано с улучшением выживаемости через 1 год, однако не было получено никаких доказательств улучшения выживаемости при использовании ББ. Также, согласно метаанализу, в который было включено 1664 пациента с КТ (средний период наблюдения 24,5 мес.), применение иАПФ/БРА, в отличие от ББ, снижало риск рецидива в отдаленном периоде. В свою очередь, лечение ББ было связано с более низким риском рецидива или смерти, в то время как значимой связи улучшения прогноза с использованием иАПФ/БРА не наблюдалось. Однако результаты наблюдательного регистра (REТАКО) показали, что пациенты, перенесшие КШ и выписанные с назначением ББ, имели более низкую годовую смертность от всех причин по сравнению с теми, кто не получал ББ. Статины и ацетилсалициловая кислота (АСК) показаны при наличии у пациента атеросклероза коронарных артерий. Вместе с тем недавние исследования на большой популяции пациентов с КТ показали, что АСК и статины не влияют на краткосрочный или долгосрочный прогноз (до 5 лет) при КТ. В настоящее время также нет убедительных доказательств об эффективности какой-то терапии в отношении предупреждения рецидивов заболевания. Таким образом, для оценки эффективности медикаментозного лечения при КТ необходимы рандомизированные клинические исследования.

Прогноз при кардиомиопатии Такоцубо

Хотя КТ чаще описывается как доброкачественное заболевание, жизнеугрожающие осложнения в острый период были описаны у 20,4-45% пациентов, включая, как указывалось, такие как отек легких, КШ, фибрилляция желудочков. КШ во время госпитализации является одним из наиболее сильных предикторов краткосрочного и долгосрочного исхода. У пациентов с КШ в 5 раз выше риск смерти от всех причин в отдаленном периоде. Клинические факторы, в значительной степени связанные с КШ, включали мужской пол, более низкую ФВ ЛЖ при обращении, более длинные интервалы QTс, наличие градиента ВТ ЛЖ и физический триггер. Уровень госпитальной летальности по данным литературы колеблется от 1 до 8,7% и по некоторым результатам был сопоставим с летальностью среди пациентов с ИМпST. Отдаленная летальность пациентов, перенесших КТ, как следует из литературы, составляет ~5,6% пациентов в год, а частота основных сердечно-сосудистых событий — 9,9%. Среди пациентов, включенных в регистр InterTak, в течение первых 30 дней после поступления частота серьезных сердечных и цереброваскулярных событий составила 7,1%, включая смерть, инсульт. Внезапная сердечная смерть развивается примерно у 2% и нередко связана с рецидивом КТ. Рецидив КТ встречается, по одним данным, у 11,4% пациентов в течение 4 лет после первого обращения, по другим, в 4,7-5% при наблюдении на протяжении 10 лет. Большинство рецидивов было зарегистрировано в первые 5 лет после эпизода индексной КТ. В целом у пациентов с КТ отдаленные результаты сопоставимы с пациентами, перенесшими ОКС, соответствующего возраста и пола. Одним из основных предикторов долгосрочного прогноза является характер запускающего стрессорного механизма. При КТ, вызванной физическими триггерами, наблюдается более высокая смертность в краткосрочной и долгосрочной перспективе, чем при КТ, вызванной эмоциональным стрессом.

Заключение

КТ становится все более актуальной проблемой не только в кардиологии, но и при другой патологии внутренних органов. Статистика о распространенности КТ растет параллельно с повышением осведомленности врачей о данном заболевании. В настоящее время продолжается изучение патогенетических механизмов заболевания, подходов к его профилактике и лечению. На наш взгляд, представляется важным создание национального регистра КТ, который поможет ответить на ряд нерешенных при этой патологии вопросов.

Список литературы

1. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. Eur. Heart J. 2018;39:2032-46.
2. S.H. Wan, J. J. Liang. Takotsubo cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and optimal management Research Reports in Clinical Cardiology. – 2014. – Vol. 5. – P. 297–303.
3. Азизова Д.Д., Алдабергенова А.М., Жумабай К.Т. и др. Кардиомиопатия Такоцубо: клинический случай. РМЖ. 2021;9:36-38.
4. Болдуева С.А., Евдокимов Д.С. Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: понятие, эпидемиология, патогенез. Часть I. Российский кардиологический журнал. 2022;27(3S):4993.
5. Болдуева С. А., Евдокимов Д. С. Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: клиническая картина, алгоритм диагностики, лечение, прогноз. Часть II. Российский кардиологический журнал. 2022;27(3S):4994.
6. Хари́на Т.П., Таря́ник П.В., Геращенко Е.В., Коно́рева Н.А., Бара́нец А.И., Зу́йкова И.В., Горовая Н.Н., Белоу́сова Т.П., Серге́ева Н.В., Ковту́н Е.Г., Сень Е.И., Сидоре́нко Н.П. Синдром «разбитого сердца» или стрессиндуцированная кардиомиопатия (синдром такоцубо) // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2016. № 1(64). С. 55–60