

С.Т. Рустамян, І.П. Катеренчук

Полтавський державний медичний  
університет

УДК [616.127:616.124.2]-008.6(048.8)

## СИНДРОМ ТАКОЦУБО ЧИ ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ?

**Резюме.** Синдром Такоцубо має складну клінічну картину з широким спектром проявів і ступенями ризику та гемодинамічною нестабільністю. Мультимодальний підхід до пацієнта відіграє важливу роль під час встановлення діагнозу, вибору правильної тактики лікування. Нові серцево-судинні біомаркери, такі як фетуїн-А, IGFBP-2, мають виражену діагностичну цінність у диференційній діагностиці СТ із ГКС. Фетуїн-А, IGFBP-2 є найбільш значущими маркерами з великою чутливістю в диференційній діагностиці, ніж тропоніни та КФК-МВ, інтерлейкіни, і, відповідно, можуть бути корисними при підтвердженні діагнозу СТ.

**Ключові слова:** синдром Такоцубо, мультимодальний підхід, серцево-судинні біомаркери.

Синдром Такоцубо (СТ) є відносно «новим» захворюванням, яке клінічно важко відрізнити від гострого коронарного синдрому (ГКС). Захворювання вперше описано в Японії лікарем Сато та співавторами в пацієнтів жіночої статі, які були госпіталізовані з клінікою гострого коронарного синдрому і мали електрокардіографічні ознаки гострої ішемії, але з інтактними коронарними артеріями та апікальною гіпокінезією, «здуттям» лівого шлуночка при ехокардіоскопії (ЕхоКС), що нагадує форму пастки для ловлі осьминога [1]. З покращенням методів діагностики в медицині, введенням у практику вентрикулографії став очевидним той факт, що СТ трапляється набагато частіше, ніж передбачалося. За даними різних літературних джерел, СТ спостерігається в пацієнтів відділень інтенсивної терапії від 2 до 8% із попереднім діагнозом «гострий коронарний синдром» [17, 18].

Синдром Такоцубо має в літературі багато синонімів, що типово для багатьох захворювань, які мало вивчені. У літературі можна зустріти «неішемічна кардіоміопатія», «стрес-індукована кардіоміопатія (КМП)», «некласифікована КМП», «синдром розбитого серця», «синдром апікального балонування». Вважається, що термін «неішемічна кардіоміопатія» дещо неправильний, тому що клініка в більшості випадків характеризується клінікою інфаркту міокарда (ІМ) та гострою дисфункцією лівого шлуночка, яка при своєчасному лікуванні в більшості випадків швидко відновлюється. Раніше вважалося, що тільки стрес, емоційне перевантаження призводили до СТ,

тому одним із його синонімів дотепер залишається «синдром розбитого серця». В одному дослідженні були проаналізовані дані, одержані з Університетської клініки Цюриха і 25 лікарень, які співпрацювали в 9 країнах (Австрія, Фінляндія, Франція, Німеччина, Італія, Польща, Швейцарія, Англія, США) з 1 січня 2011 по 31 грудня 2014 року. Із 1613 пацієнтів у 485 (30%) відзначено емоційний тригерний фактор, 630 (39%) пацієнтів мали фізичний тригер, 98 (6%) — гострий неврологічний розлад. В інших — 532 (33%) пацієнтів СТ виникав на тлі вторинних тригерів — стан здоров'я чи будь-які медичні процедури. У 31% пацієнтів тригерного фактора не було ідентифіковано (n=498) [15]. Класичним прикладом «синдрому розбитого серця» є стаття Sarah Rikabi et al. про пацієнтку 59 років, українку, що проживала в США та надійшла до відділення невідкладної допомоги із клінікою ГКС: дискомфорт за грудниною, відчуття серцебиття, запаморочення з відчуттям швидкої смерті. Симптоми розпочалися після того, як дізналася новину щодо бомбардування Києва, де проживає її тато та інші члени родини. Вона не змогла зв'язатися з родиною та дійшла висновку, що родина могла загинути в результаті бомбардування. Об'єктивно стан пацієнтки був стабільний. На ЕКГ мінімальна елевація сегмента ST у відведеннях aVL, V<sub>2</sub>. Підвищення proBNP — 318 пг/мл (при нормі до 125 пг/мл) та тропоніну T — 0,301 нг/мл (норма до 0,029 нг/мл). Під час госпіталізації в кареті ШМД була надана допомога згідно з протоколом лікування ГКС. Але при проведенні коронароангіографії (КАГ) було виявлено атеросклеротичні

бляшки з мінімальною оклюзією коронарних артерій, без значної обструкції в обвідній гілці лівої коронарної артерії та інтактні інші коронарні артерії. На ЕхоКС — зниження ФВ до 35%, з аномальним рухом стінки в середньоверхівковому відділі лівого шлуночка (ЛШ), що відповідає критеріям діагностики СТ. Війна призводить до аномального сплеску циркулюючих катехоламінів, що є критичним тригером для розвитку СТ. Цей клінічний випадок ілюструє далекосяжні непрямі наслідки російського вторгнення, демонструючи, як у пацієнта, що проживає за тисячу кілометрів від місця безпосереднього бомбардування, виник СТ унаслідок стресу та переживань, викликаних неможливістю зв'язатися із сім'єю [16].

Синдром має декілька ідентичних характеристик із гострим коронарним синдромом: біль за грудниною, зміни на ЕКГ, підвищення біомаркерів некрозу кардіоміоцитів (через це СТ був класифікований як «пошкодження міокарда» в останньому універсальному визначенні ІМ та як ІМ із необструктивними КА (MINOCA)).

Незважаючи на схожість картини з ГКС, патофізіологія дотепер не з'ясована в повному обсязі. Найбільш імовірною теорією є те, що нейроендокринні, метаболічні та інші фактори підвищують адренергічну стимуляцію та призводять до визволення катехоламінів, які, у свою чергу, впливають на кардіоміоцити, приглушуючи їх. Такий сплеск катехоламінів у пацієнтів із групи ризику часто виникає на тлі емоційного чи фізичного триггеру. При СТ спостерігаються зворотні порушення руху стінок, що викликаються гіпо-/акінезією апікального, середньошлуночкового чи базального (у рідкісних випадках) відділів лівого шлуночка [13]. Незважаючи на швидкий регрес симптоматики при своєчасному лікуванні (що відрізняє дане захворювання від ІМ), СТ характеризується значною частотою ускладнень. Найчастіше це гостра серцева недостатність із кардіогенним шоком та небезпечними аритміями (шлуночкові тахікардії тощо).

Розроблені критерії міжнародного реєстру пацієнтів Такоцубо (interTAK) для кращої ідентифікації й стратифікації СТ. InterTAK — це сумісний документ Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації (EACVI) та Японського товариства ехокардіографії (JSE). За даними interTAK, СТ класифікується на основі тригерного фактора, запропонованого Chadri et al.:

Клас I: СТ, пов'язаний з емоційним стресом.

Клас II: СТ, пов'язаний із фізичним стресом.

Клас IIa: СТ, вторинний щодо фізичної активності, стану здоров'я чи процедур.

Клас IIb: СТ, вторинний щодо неврологічних розладів.

Клас III: СТ без ідентифікованого тригерного фактора [11].

Діагностичні критерії interTAK для СТ були визначені:

1. У пацієнтів візуалізується транзиторна дисфункція ЛШ (гіпокінезія, акінезія чи дискінезія), що проявляється у вигляді апікального (найчастіше) балонування чи базальних, фокальних порушень руху стінок шлуночка. Ураження правого шлуночка трапляється доволі рідко.

2. Синдром Такоцубо може спровокувати емоційний, фізичний чи комбінований тригерний фактор, але це не є обов'язковим критерієм.

3. Неврологічні розлади (інсульт/ТІА, судоми різного генезу), а також феохромоцитомо можуть бути тригерними факторами СТ.

4. Зміни на ЕКГ (підйом сегмента ST, депресія сегмента ST, інверсія зубця T, подовження інтервалу QT); у рідкісних випадках, ЕКГ без змін.

5. Рівень біомаркерів некрозу кардіоміоцитів (тропоніну та КФК-МВ) підвищені. Але порівняно з ІМ підвищені незначно. Часто спостерігається підвищення мозкового натрійуретичного пептиду.

6. Ураження КА не є протиріччям встановлення діагнозу СТ. У пацієнтів можливі комбінації ІХС та синдрому Такоцубо.

7. У пацієнтів відсутні ознаки інфекційного міокардиту.

8. Найчастіше хворіють жінки в клімактеричному періоді. До 10% хворіють чоловіки [12].

На ЕКГ найчастіше реєструються інверсії зубця T (40-90%), підйом сегмента ST (до 56% пацієнтів), депресія сегмента ST (до 19%), не так часто трапляються блокади пучків Гіса (до 5%). Патологічний зубець Q спостерігається доволі часто та становить, за різними даними літературних джерел, від 15 до 22% пацієнтів [5, 6]. Амплітуда елевації сегмента ST частіше менша, ніж при ІМ. Дана елевація виявляється переважно в прекардіальних відведеннях  $V_2$ - $V_5$  та в II і aVR, тоді як при передньому ІМ підйом ST у фронтальних відведеннях виявляється в I та aVL. Інверсія зубця T часто поглиблюється протягом кількох днів із подальшим поступовим переходом у нормальне положення протягом кількох тижнів. Зубці T, як правило, більш глибокі порівняно з пацієнтами з ІМ. Найбільше інверсія зубця T пов'язана з оглушенням кардіоміоцитів катехоламінами. Інверсія зубця T може зберігатися до кількох місяців, навіть якщо на ЕхоКС ФВ відновилося. Таким чином, можна зазначити, що інверсія зубця T несе за собою електрофізіологічний слід перенесеного СТ. Патологічний зубець Q може виникати в гострій фазі СТ і трапляється в близько 20% пацієнтів. Порівняно із зубцем Q при ІМ, при СТ він може швидко регресувати з відновленням зубця R, що знову відповідає поняттю не некрозу кардіоміоцитів, а їх «електричному оглушенню» [14]. При цьому, якщо на ЕКГ відсутня елевація сегмента ST, використовують шкалу ризику СТ interTAK. Згідно

із цією шкалою визначається ступінь імовірності виникнення СТ у пацієнта:

- жіноча стать — 25 балів;
- емоційний стрес — 24 бали;
- фізичний стрес — 13 балів;
- відсутність депресії сегмента ST (окрім відведення aVR) — 12 балів;
- психічні порушення — 11 балів;
- неврологічні порушення — 9 балів;
- подовження інтервалу QT — 6 балів.

У пацієнтів, які за даною шкалою мають понад 70 балів, імовірність СТ становить 90%.

Тропоніни при СТ часто мають більш низькі пікові значення, ніж при ІМ, унаслідок відсутності факту некрозу міокарда. Для СТ характерна невідповідність результатів УЗД серця (вираженої дисфункції серця зі зниженою скоротливою здатністю та гіпо-/акінезією стінки ЛШ) рівню тропонінів. Якщо ж у пацієнта спостерігається високий рівень тропонінів і встановлено діагноз СТ — це є предиктором негативних наслідків та ускладнень. Виявлено, що при СТ також підвищується рівень натрійуретичного пептиду та його попередника proBNP, що, імовірно, характеризує інтенсивний набряк й «оглушення» міокарда, ніж його розтягнення [7]. Крім поширених і загальноприйнятих біомаркерів, останнім часом запропоновані нові біомаркери, на основі яких можна припустити діагноз СТ. Це копектин (кінцевий провазопресин), IGFBP-2, фетуїн-А. Співвідношення копектину до proBNP дає змогу відрізнити СТ від ІМ [8]. В одному із досліджень у медичному центрі Зальцбурга були відібрані 52 пацієнти з критеріями Mayo Clinic для СТ та 41 пацієнт із ГКС. ГКС діагностували й лікували згідно з критеріями Європейського товариства кардіологів. Із 52 пацієнтів 11 мали попередні емоційні тригерні фактори, 21 пацієнт із 52 не мали ІХС при невідкладній КАГ, а інші 31 мали незначні стенози КА. Було виявлено, що саме в групі із СТ IGFBP-2, фетуїн-А були значно підвищені порівняно з підгрупою з ГКС ( $p < 0,0001$ ) [9, 10].

Ультразвукове дослідження серця — це першочерговий метод діагностики СТ, що дає інформацію про систолічну та діастолічну функції, систолічний тиск у легеневій артерії, внутрішньошлуночкових тромбах тощо. У пацієнта виявляється апікальне балонування, верхівка та/або середній сегмент міокарда акінетичні, тоді як базальні відділи, навпаки, — гіперкінетичні. Якщо патологія виникає в середньому відділі ЛШ, то акінез найчастіше з'являється саме в середньому сегменті, тоді як верхівка може бути дещо гіпокінетична. Ці два ехокардіографічні варіанти СТ спостерігаються найчастіше і відображають дисфункцію міокарда, включаючи дисфункцію

протилежащої стінки ЛШ, що дає можливість більше схилитися до діагнозу СТ. Обов'язковим є визначення фракції викиду ЛШ. При СТ часто спостерігається значне зниження ФВ, яке не виключає діагнозу ІМ, але при СТ ФВ, яка була значно зниженою, протягом місяця може прийти до норми, тоді як при ІМ це відбувається не так швидко, а значне зниження ФВ часто призводить до різноманітних ускладнень з негативними наслідками [4].

Незважаючи на те, що ЕхоКС є першочерговим методом діагностики СТ, оцінка структури КА має вирішальне значення в діагностиці СТ для можливого виключення ІМ. При КАГ найчастіше коронарні артерії інтактні або ж мають стеноз до 30-40%, що клінічно унеможлиблює картину ГКС. Обструктивні атеросклеротичні бляшки спостерігаються в 1 з 10 пацієнтів із СТ [2]. Опираючись на сучасні рекомендації введення пацієнтів із гострим болем за грудниною та елевацією сегмента ST, катетеризація серця повинна проводитися усім пацієнтам з ознаками гострої ішемії міокарда. При катетеризації серця в пацієнтів із СТ часто спостерігається «помутніння», гіпо-/акінезія ЛШ із маленькою зоною в апікальній ділянці із збереженою скоротливою здатністю верхівки ЛШ, що виявляється в близько 30% пацієнтів із СТ [3].

**Висновки.** СТ являє собою складну клінічну картину з широким спектром клінічних проявів, ступенями ризику та гемодинамічною нестабільністю. Мультимодальний підхід до пацієнта відіграє важливу роль під час встановлення діагнозу, вибору правильної тактики лікування. У практичній діяльності ЕхоКС є першочерговим методом діагностики внаслідок широкої доступності, здатності легко та швидко відстежувати динаміку захворювання з плином часу. Пацієнти з гострим болем за грудниною, незначним підвищенням біомаркерів некрозу кардіоміоцитів, гіпо-/акінезією верхівки серця з гіперкінезом базальних відділів повинні бути обстежені за шкалою InterTAK. Обов'язковим методом діагностики даного захворювання є КАГ для виключення оклюзії коронарних артерій атеросклеротичною бляшкою чи тромбом, особливо якщо під час госпіталізації виявлена елевація сегмента ST та підвищення тропоніну. Нові серцево-судинні біомаркери, такі як фетуїн-А, IGFBP-2, мають виражену діагностичну цінність у диференційній діагностиці СТ із ГКС. Фетуїн-А, IGFBP-2 є найбільш значущими маркерами з великою чутливістю в диференційній діагностиці, ніж тропоніни та КФК-МВ, інтерлейкіни, і, відповідно, можуть бути корисними при підтвердженні діагнозу СТ.

## Список використаної літератури

1. Sato H TH, Uchida T, Dote K, Ishihara M. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. In: Kodama K, Haze K, Sato H TH, Uchida T, Dote K, Ishihara M. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. In: Kodama K, Haze K, Hori M, eds. *Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure*. Tokyo: Kagakuhyoronsha Publishing Co., 1990:56-64.
2. Lachmet-Thebaud L, Marchandot B, Matsushita K, Sato C, Dargrenat C, Greciano S, De Poli F, et al. Impact of residual inflammation on myocardial recovery and cardiovascular outcome in Takotsubo patients. *ESC Heart Fail*. 2021 Feb;8(1):259-269. doi: 10.1002/ehf2.12945.
3. Desmet W, Bennett J, Ferdinande B, De Cock D, Adriaenssens T, Coosemans M, Sinnave P, et al. The apical nipple sign: a useful tool for discriminating between anterior infarction and transient left ventricular ballooning syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014 Sep;3(3):264-7. doi: 10.1177/2048872613517359.
4. Citro R, Radano I, Parodi G, Di Vece D, Zito C, Novo G, Provenza G, et al. Long-term outcome in patients with Takotsubo syndrome presenting with severely reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2019 Jun;21(6):781-789. doi: 10.1002/ehf.1373.
5. Santoro F, Mallardi A, Leopizzi A, Vitale E, Rawish E, Stiermaier T, Eitel I, et al. Current Knowledge and Future Challenges in Takotsubo Syndrome: Part 2-Treatment and Prognosis. *J Clin Med*. 2021 Jan 26;10(3):468. doi: 10.3390/jcm10030468.
6. Santoro F, Brunetti ND, Tarantino N, Romero J, Guastafierro F, Ferraretti A, Di Martino LFM, et al. Dynamic changes of QTc interval and prognostic significance in takotsubo (stress) cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2017 Nov;40(11):1116-1122. doi: 10.1002/clc.22798.
7. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, Cammann VL et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J*. 2018 Jun 7;39(22):2047-2062. doi: 10.1093/eurheartj/ehy077.
8. Budnik M, Bialek S, Peller M, Kiszkurko A, Kochanowski J, Kucharz J, Sitkiewicz D, et al. Serum copeptin and copeptin/NT-proBNP ratio — new tools to differentiate takotsubo syndrome from acute myocardial infarction. *Folia Med Cracov*. 2020;60(1):5-14. doi: 10.24425/fmc.2020.133481.
9. Topf A, Mirna M, Paar V, Motloch LJ, Bacher N, Franz M, Hoppe UC, et al. Differential Diagnosis between Takotsubo Syndrome and Acute Coronary Syndrome-A Prospective Analysis of Novel Cardiovascular Biomarkers for a More Selective Triage. *J Clin Med*. 2022 May 25;11(11):2974. doi: 10.3390/jcm11112974.
10. Chen X, Zhang Y, Chen Q, Li Q, Li Y, Ling W. Lower plasma fetuin-A levels are associated with a higher mortality risk in patients with coronary artery disease. *Arter. Thromb. Vasc. Biol*. 2017;37:2213-2219. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309700.
11. Huang X, Guan B, Ma Y, Tian F, Yu Y, Luo Y, Li Y, et al. Values of new ultrasonic imaging methods for the diagnosis of apical Takotsubo syndrome. *Quant Imaging Med Surg*. 2023 Mar 1;13(3):1323-1335. doi: 10.21037/qims-21-1108.
12. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, Cammann VL, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018 Jun 7;39(22):2032-2046. doi: 10.1093/eurheartj/ehy076.
13. Citro R, Okura H, Ghadri JR, Izumi C, Meimoun P, Izumo M, Dawson D, et al. Multimodality imaging in takotsubo syndrome: a joint consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Japanese Society of Echocardiography (JSE). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 Oct 20;21(11):1184-1207. doi: 10.1093/ehjci/jeaa149.
14. Keramida K, Backs J, Bossone E, Citro R, Dawson D, Omerovic E, Parodi G, et al. Takotsubo syndrome in Heart Failure and World Congress on Acute Heart Failure 2019: highlights from the experts. *ESC Heart Fail*. 2020 Apr;7(2):400-406. doi: 10.1002/ehf2.12603.
15. Ghadri JR, Kato K, Cammann VL, Gili S, Jurisic S, Di Vece D, Candreva A, et al. Long-Term Prognosis of Patients With Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Aug 21;72(8):874-882. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.016.
16. Rikabi S, Kumar S, Shah G. Takotsubo Cardiomyopathy Triggered by Emotional Stress From the Russia-Ukraine War. *JACC Case Rep*. 2023 May 23;16:101895. doi: 10.1016/j.jaccas.2023.101895.
17. Aparisi Á, Uribarri A. Takotsubo syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2020 Oct 23;155(8):347-355. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2020.04.023.
18. Scally C, Rudd A, Mezincescu A, Wilson H, Srivanasan J, Horgan G, Broadhurst P, et al. Persistent Long-Term Structural, Functional, and Metabolic Changes After Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *Circulation*. 2018 Mar 6;137(10):1039-1048. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031841.