

Suspitsyna I. N., Sukmanova I. A.

Regional state budgetary institution health care «Altai Regional Cardiology Dispanser»,  
Altai State Medical University, Barnaul, Russia

## TAKOTSUBO SYNDROME. CLINICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS. BASICS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

The review article presents current data on the problem of takotsubo syndrome; the authors touched upon the main issues of epidemiology, clinical picture, pathophysiological mechanisms of the disease development. The problems of diagnosis, the basic principles of therapy, as well as possible complications and outcomes are considered. The authors presented a diagnostic algorithm, as well as updated international InterTAK diagnostic criteria, according to an expert consensus document on takotsubo syndrome of the European Society of Cardiology, published in 2018.

*Keywords* Takotsubo syndrome; InterTAK diagnostic criteria

*For citation* Suspitsyna I. N., Sukmanova I. A. Takotsubo syndrome. Clinical and pathogenetic aspects. Basics of diagnosis and treatment. *Kardiologiya*. 2020;60(2):96–103. [Russian: Суспицына И.Н., Сукманова И.А. Синдром такоцубо. Клинико-патогенетические аспекты. Основы диагностики и лечения. *Кардиология*. 2020;60(2):96–103]

*Corresponding author* Suspitsyna Irina. E-mail: jeivan@yandex.ru

Синдром такоцубо (дословный перевод с японского – ловушка для осьминога) до недавнего времени оставался недостаточно изученной и редко диагностируемой нозологией [1–5]. В основе его развития лежит остро развившаяся преходящая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), как правило, с баллоноподобным расширением верхушки и/или среднего отдела ЛЖ [1, 4, 5]. Долгое время синдром такоцубо рассматривался, как достаточно доброкачественное состояние, однако когда были получены сведения о высоком риске неблагоприятных осложнений и даже возможности летального исхода у пациентов с синдромом такоцубо, отношение к заболеванию изменилось [1, 2]. В 2018 году был опубликован «Международный экспертный документ Европейского общества кардиологов», посвященный синдрому такоцубо, в котором представлены обновленные сведения об эпидемиологии, клинических характеристиках, диагностических, патофизиологических критериях, а также рекомендации по ведению пациентов с данной нозологией и сведения о возможных исходах [1, 2].

### Исторические сведения

Первые сведения о синдроме такоцубо появились в начале 1990-х годов в Японии, когда были описаны клинические случаи пациентов с типичным для острого коронарного синдрома (ОКС) ангинозным статусом, изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ), характерными для инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ИМпST), но без обструктивного поражения коронарного русла по данным ангиографии. При этом отмечались изменения морфологии ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) (чаще «баллоноподобные» расширения верхушки и/или средних отделов ЛЖ), при-

чем данные изменения проходили, как правило, через несколько недель [1].

Учитывая данные о более частом выявлении синдрома такоцубо в Японии, первоначально учеными было высказано предположение о более частой встречаемости данной патологии среди лиц азиатской расы. Однако данное предположение оказалось ошибочным; в дальнейшем западными учеными все чаще описывались аналогичные случаи, что позволило синдрому такоцубо получить общемировое признание [1, 2]. Тем не менее и до настоящего времени существует проблема отсутствия достаточно большой, комплексной базы знаний о самой патологии, а также четких рекомендаций по ведению пациентов с синдромом такоцубо.

### Эпидемиология

Распространенность синдрома такоцубо в настоящее время составляет 1–3% от общего числа пациентов и 5–6% среди женщин, которые госпитализируются с подозрением на ИМ [6, 7]. Большая часть больных с синдромом такоцубо – это женщины старше 50 лет (средний возраст 67–70 лет), причем женщины старше 55 лет имеют риск развития заболевания в 5 раз больше, чем женщины моложе 55 лет, и в 10 раз больше, чем мужчины [1, 8–11]. Стоит отметить, что с ростом осведомленности врачей о данной патологии, у мужчин в последние годы синдром такоцубо также стал диагностироваться чаще (причем у лиц мужского пола провоцирующим фактором зачастую являются физические триггеры в виде различных заболеваний либо оперативных вмешательств) [1, 12]. В научной литературе также были описаны случаи заболевания у детей, самый младший из них – недоношенный новорожденный ребенок, рожденный на 28-й неделе беременности [1, 13, 14].

## Клиническая картина

Клинические проявления синдрома такоцубо сходны с таковыми для любой формы ОКС – боль в груди, одышка, эпизоды синкопе, учащенное сердцебиение, ухудшение параметров гемодинамики вплоть до развития острой сердечной недостаточности (ОСН) различной степени тяжести и остановки сердца [1, 4].

## Диагностические критерии

Учитывая сходство клинической картины и данных дополнительных методов обследования синдрома такоцубо с ОКС, постановка правильного клинического диагноза сопряжена с определенными сложностями. Золотым стандартом диагностики заболевания в настоящее время является коронароангиография (КАГ) с вентрикулографией ЛЖ. Различными группами ученых предлагались диагностические критерии синдрома такоцубо: критерии Майо, Гетеборга, Джона Хопкинса, критерии Общества специалистов по сердечной недостаточности, Европейского общества кардиологов [1, 4, 15–18]. В экспертном документе по синдрому такоцубо были представлены новые международные диагностические критерии заболевания InterTAK (табл.1 [1]). Наиболее существенные отличия новых критериев диагностики: выделение феохромоцитомы как специфического триггера синдрома такоцубо, возможность наличия сопутствующей ишемической болезни сердца у пациентов с синдромом такоцубо (которая может быть у 10–29% лиц), в связи с чем наличие обструктивного поражения коронарных артерий может служить причиной ошибочного выставления диагноза истинного ОКС и исключения возможности синдрома такоцубо [1, 7, 15, 18].

## Патофизиологические механизмы развития

Точные механизмы, которые лежат в основе развития синдрома такоцубо, не установлены, однако учеными были выдвинуты ряд теорий и предрасполагающих факторов к развитию заболевания. Это прежде всего влияние катехоламинов, которые могут продуцироваться в избыточном количестве у определенных групп лиц и оказывать токсическое влияние на кардиомиоциты [1, 16, 19–21]. Большое внимание учеными уделяется спазму коронарных артерий, наличию эндотелиальной дисфункции, оксидативному стрессу, а также нарушениям микроциркуляторного русла как факторам, способствующим развитию синдрома такоцубо [22–26]. В итоге в настоящее время данные свидетельствуют о роли внезапного, избыточного выделения катехоламинов в сочетании с повышенной чувствительностью кардиомиоцитов, микроциркуляторного русла сердечной мышцы к катехоламинам с развитием длительной, но обратимой дисфункции ЛЖ [1].

**Table 1. Международные диагностические критерии синдрома такоцубо\* (InterTAK Diagnostic Criteria)**

1. Преходящие признаки дисфункции ЛЖ (гипокинезия, акинезия или дискинезия), проявляющиеся как апикальное баллонирование или нарушения движения стенок (среднежелудочковые, базальные или фокальные). Возможно вовлечение правого желудочка. Возможны все типы нарушений движений стенок одновременно. Региональное нарушение движения стенок обычно выходит за пределы кровоснабжения одной коронарной артерии, реже находится в пределах одной коронарной артерии (фокальный синдром такоцубо).
2. Предшествующий эмоциональный, физический или комбинированный триггер (однако это не обязательно).
3. Неврологические нарушения (субарахноидальное кровоизлияние, ишемический инсульт / транзиторная ишемическая атака или судороги) и феохромоцитомы могут быть триггерами.
4. Вновь развившиеся изменения ЭКГ (элевация сегмента ST, депрессия сегмента ST, инверсия зубца T и удлинение QTc); в редких случаях – отсутствие изменений на ЭКГ.
5. Уровни кардиоспецифических маркеров (тропонин и креатинкиназа) умеренно повышены; типично существенное повышение уровня мозгового натрийуретического пептида.
6. Обструктивное поражение коронарного русла не исключает синдром такоцубо.
7. Отсутствие признаков инфекционного миокардита (для исключения миокардита необходимо МРТ сердца).
8. Заболевают преимущественно женщины в постменопаузе.

\* – переведено из Ghadri JR et al. EurHeart J. (2018) [1].  
QTc – скорректированный интервал QT.

На протяжении жизни все люди сталкиваются с теми или иными выраженными эмоциональными или физическими триггерами, однако лишь малая часть лиц подвержена риску развития синдрома такоцубо. Согласованный документ Европейского общества кардиологов представляет основные факторы риска, которые способствуют повышенной восприимчивости определенных людей к развитию синдрома такоцубо [1]:

1. Гормональные нарушения в виде снижения уровня эстрогенов (что является особенно характерным для женщин в постменопаузе).
2. Генетические факторы, наследственность.
3. Психические и неврологические расстройства: тревожно-депрессивные расстройства, а также определенные черты личности, которые были ассоциированы с повышенным сердечно-сосудистым риском (тип личности D, большая частота отрицательных эмоций) [27–29].

## Роль триггеров в развитии синдрома такоцубо

Предшествующее значимое стрессовое событие является характерной чертой синдрома такоцубо, причем для мужчин более характерно наличие физического фактора, тогда как для женщин – эмоционального [8, 30]. Помимо классического психоэмоционального

стресса (болезнь, смерть близкого человека, конфликт в семье, потеря работы, судебное разбирательство, стихийные бедствия и др.) или физического фактора, триггерами могут выступать стресс от проведения медикаментозной процедуры, острая дыхательная недостаточность (обострение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, пневмоторакс), тиреотоксикоз, панкреатит, холецистит, сепсис, наличие злокачественных опухолей и проводимая по этому поводу химиотерапия, лучевая терапия, беременность, состояние после операции кесарева сечения, прием симпатомиметиков, длительный авиационный шум и др. (рис. 1) [1, 30–38].

### Типы синдрома такоцубо

На сегодняшний день выделены 4 основных типа синдрома такоцубо. Первый – это типичная апикальная форма, которая встречается наиболее часто, при ЭхоКГ наблюдается циркулярное баллонирование верхушечных сегментов ЛЖ и гиперкинез базальных сегментов. Реже встречаются менее типичные формы синдрома такоцубо – среднежелудочковый (гипокинез средних сегментов ЛЖ, гиперкинез базальных и апикальных сегментов), базальная (гипокинез базальных сегментов и гиперкинез верхушечных сегментов ЛЖ), фокальная (локальное нарушение сократимости с признаками баллонирования) [1, 5]. Нетипичные формы синдрома такоцубо более характерны для лиц молодого возраста, с сопутствующими неврологическими расстройствами. Вовлечение в патологический процесс правого желудочка (ПЖ) может присутствовать у трети пациентов и будет являться прогностически более неблагоприятным критерием [1, 5, 39].

### Диагностика синдрома такоцубо

Для большей части пациентов с синдромом такоцубо характерны вновь возникшие изменения на ЭКГ. Согласно регистру InterTAK элевация сегмента ST была выявлена у 44% лиц с подтвержденным синдромом такоцубо, депрессия сегмента ST – у 8%, инверсия зубца T – у 41%, блокада левой ножки пучка Гиса – у 5% пациентов [8]. В целом изменения на ЭКГ у пациентов с синдромом такоцубо аналогичны характерным для лиц с ОКС и напоминают «динамику» инфаркта миокарда [40, 41]. Чаще всего у пациентов с синдромом такоцубо изменения на ЭКГ по локализации совпадают с изменениями, характерными для больных ИМпST передней локализации [2]. При этом инверсия зубца T при синдроме такоцубо более выражена, чем у лиц с ОКС; она может сохраняться длительное время (до нескольких месяцев) после выздоровления [2, 41]. Удлинение интервала QT, зачастую наблюдаемое у пациентов с синдромом тако-

**Figure 1.** Основные триггеры синдрома такоцубо, адаптировано из Schlossbaueretal.7, 2016 [38]



ТИА – транзиторная ишемическая атака; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; МКБ – мочекаменная болезнь.

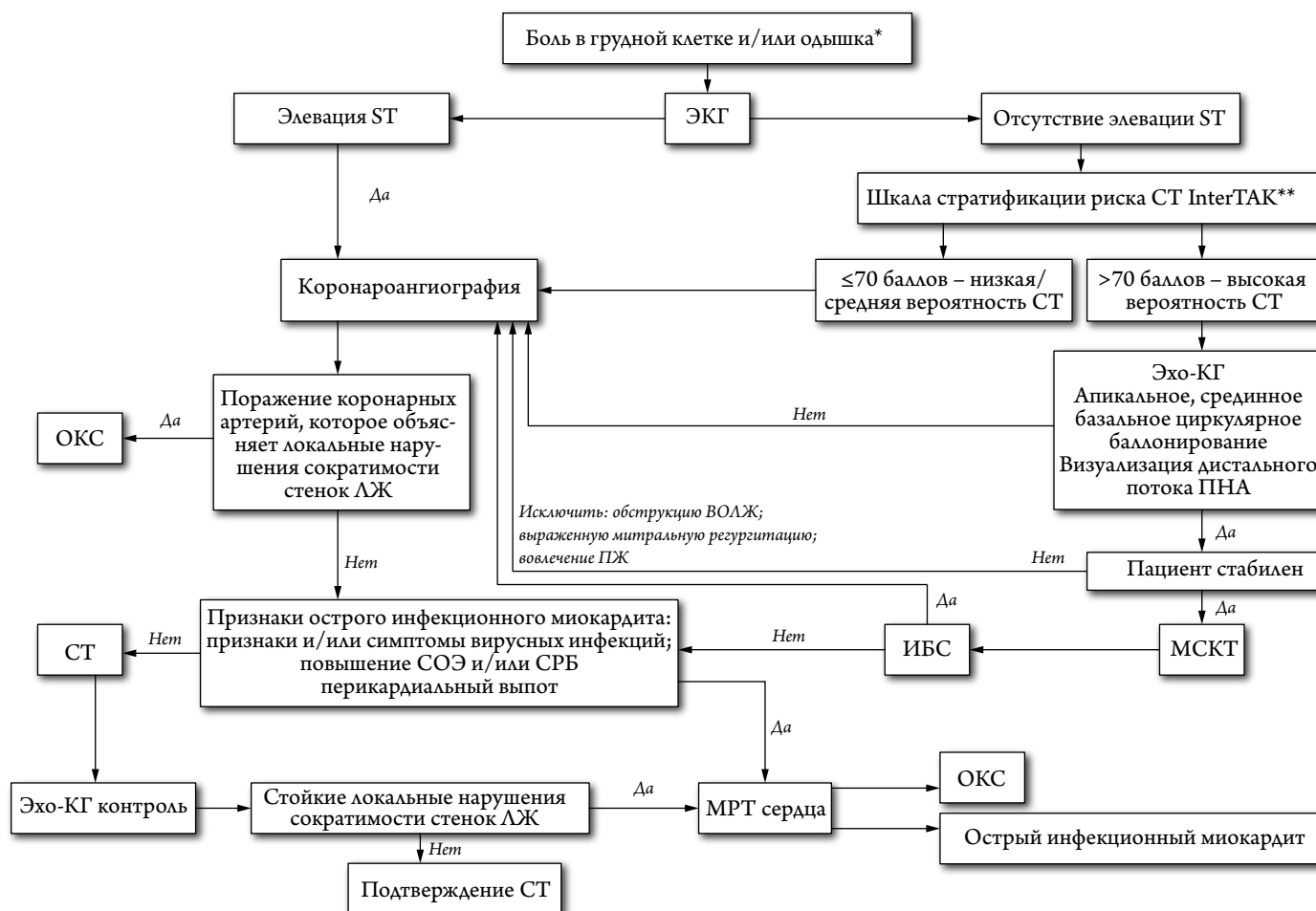
**Table 2.** Шкала стратификации риска синдрома такоцубо InterTAK\*

Женский пол	25 баллов
Эмоциональный стресс	24 балла
Физический стресс	13 баллов
Отсутствие депрессии ST на ЭКГ (кроме отведения AVR)	12 баллов
Психические нарушения	11 баллов
Неврологические нарушения	9 баллов
Удлинение QT	6 баллов

\* – адаптировано из Ghadri JR et al. EurHeartJ. (2018) [2].



Figure 2. Диагностический алгоритм синдрома такоцубо, адаптировано из Ghadri JR et al. EurHeartJ, 2018 [2]



\* – применимо для пациентов, которые обращаются в отделение неотложной помощи с жалобами на боль в грудной клетке или одышку; \*\* – в шкалу стратификации риска InterTAK (табл. 2) не включались пациенты с синдромом такоцубо на фоне феохромоцитомы, для которых более характерна атипичная клиника заболевания. ИБС – ишемическая болезнь сердца; МРТ – магнитно-резонансная томография; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография (коронарных артерий); ОКС – острый коронарный синдром; ПЖ – правый желудочек; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; СТ – синдром такоцубо.

цубо, является неблагоприятным прогностическим признаком и может служить субстратом для развития жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма (в т.ч. двунаправленной желудочковой тахикардии – «torsade de pointes») [2]. В то же время формирование рубцовых изменений на ЭКГ (патологический зубец Q, слабая прогрессия зубца R в грудных отведениях) менее характерно для ЭКГ лиц с синдромом такоцубо и чаще встречается у пациентов с ИМ [2].

Комитетом экспертов Европейского общества кардиологов был предложен алгоритм диагностики (рис. 2), который предполагает использование шкалы стратификации риска InterTAK (табл. 2) в случае наличия жалоб на боли ангинозного характера и/или одышку у лиц без подъема сегмента ST по ЭКГ (и проведение КАГ в случае наличия элевации ST). Согласно полученным баллам, после использования диагностической шкалы определяется степень вероятности синдрома такоцубо. Прогностическими значимыми клиническими критериями являются: женский пол, наличие предше-

ствующего эмоционального или физического триггера, отсутствие депрессии сегмента ST, наличие психических или неврологических расстройств, удлинение интервала QT. Наличие каждого из данных критериев определяет сумму полученных баллов согласно шкале с максимальным количеством в 100 баллов [42]. Таким образом, пациенты с итоговым значением в 30 баллов имеют прогнозируемую вероятность развития синдрома такоцубо <1%, лица с 50 баллами – 18%, а пациенты, у которых более 70 баллов – более 90%. В дальнейшем, в зависимости от результатов дополнительных методов обследования (выявление типичных для синдрома такоцубо изменений локальной сократимости стенок ЛЖ по данным ЭхоКГ) состояния пациента проводится дальнейший диагностический поиск с применением КАГ, мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий, исключается наличие инфекционного миокардита, а затем в зависимости от полученных результатов обследования выставляется клинический диагноз [2].

## Маркеры некроза миокарда

Значимую роль в дифференциальной диагностике играет повышение маркеров некроза миокарда (в частности, высокочувствительного тропонина) – они повышаются у пациентов с синдромом такоцубо умеренно, менее выражено по сравнению с лицами с ОКС [2, 8]. При этом у пациентов с синдромом такоцубо значительно повышается уровень натрийуретического пептида, достигая максимума через 24–48 ч после появления первых симптомов заболевания с возвращением к нормальному уровню через несколько месяцев после индексного события [2, 43]. Если рассматривать другие биомаркеры у пациентов с синдромом такоцубо, то уровень интерлейкина-6 у них несколько меньше по сравнению с больными с ОКС, тогда как уровень интерлейкина-7 – более высокий [2, 44].

## Инструментальные методы диагностики у пациентов с синдромом такоцубо

Эхокардиография является достаточно точным методом, с помощью которого можно выявить характерные для пациентов с синдромом такоцубо типы патологических изменений: апикальная форма с циркулярным баллонированием всей верхушки ЛЖ, гипо- (дис) кинезия средних отделов ЛЖ, передней стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки (МЖП); базальная форма (чаще у лиц с феохромоцитомой, субарахноидальным кровоотечением, дилатация ПЖ, гипокинез свободной стенки и верхушки ПЖ) [2, 45–47].

Несмотря на возможности клинической и неинвазивной диагностики, окончательный диагноз должен быть определен по результатам КАГ и вентрикулографии [2]. У пациентов, которым по тем или иным причинам не могла быть проведена КАГ, возможно применение компьютерной томографии (ангиографии) сердца с контрастированием. С целью выявления поражения ПЖ возможно использование магнитно-резонансной томографии сердца – метод обладает большей диагностической ценностью по сравнению с ЭхоКГ при данном типе синдрома такоцубо [2]. Определенную диагностическую ценность также имеют эмиссионная компьютерная томография, перфузионная сцинтиграфия (хотя полученные исследователями данные по результатам сцинтиграфии носят противоречивый характер) [23].

## Осложнения, исходы

Несмотря на то, что синдром такоцубо считается достаточно доброкачественным заболеванием, частота развития ОСН различной степени тяжести, а также летального исхода у лиц с данной нозологией зачастую сопоставимы с таковой у пациентов с ОКС [2, 8, 48, 49].

Патологические изменения при синдроме такоцубо обратимы, тем не менее электрическая нестабильность миокарда формирует определенный риск неблагоприятных исходов, поэтому пациенты в обязательном порядке должны находиться под мониторным наблюдением с проведением стратификации по риску неблагоприятных событий [1, 2, 8]. На сегодняшний день существуют следующие прогностически неблагоприятные факторы риска у пациентов с синдромом такоцубо: наличие физического триггера, острые неврологические или психические заболевания, повышение уровня тропонина более чем в 10 раз по сравнению с референсными значениями, снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ менее 45%, возраст старше 75 лет, развитие ОСН, тахикардия, гипотония, вовлечение ПЖ [2, 50, 51]. Кроме того, по некоторым данным, мужчины имеют более высокий риск неблагоприятного исхода [2, 8, 52].

Основные неблагоприятные события, согласно данным исследователей, при синдроме такоцубо – летальный исход, формирование ОСН различной степени тяжести, развитие жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости (в том числе желудочковых аритмий типа torsade de pointes, частота развития которых у лиц с синдромом такоцубо достигает 8,6%), формирование тромбоза ЛЖ, разрыв межжелудочковой перегородки и свободной стенки ЛЖ [8, 53–55]. На сегодняшний день смертность лиц с синдромом такоцубо находится на уровне 5,6% (частота основных сердечно-сосудистых событий 9,9%) в год. Пациенты после перенесенного заболевания имеют риск повторного развития синдрома такоцубо примерно в 5% случаях [2].

## Тактика ведения пациентов с синдромом такоцубо

В настоящее время нет рандомизированных клинических исследований пациентов с синдромом такоцубо, поэтому все рекомендации по ведению больных с данной патологией имеют класс доказательности С и основаны на клиническом опыте врачей и мнении экспертов [2]. На догоспитальном этапе и начальном стационарном этапе ведения пациенты с подозрением на синдром такоцубо должны получить точно такой же объем медицинской помощи, как и лица с ОКС, включая антиагрегантную и антикоагулянтную терапию в положенных дозировках, интенсивную терапию ОСН при необходимости, мониторный контроль параметров гемодинамики с обязательным проведением КАГ и вентрикулографии с измерением давления в ЛЖ, а также ЭхоКГ с доплером [2, 56].

Из медикаментозной терапии будет оправдано назначение  $\beta$ -адреноблокаторов (при отсутствии противопоказаний к их назначению), иАПФ/сартанов

с целью восстановления функции ЛЖ, диуретики и нитраты при наличии показаний (развитие ОСН) [2]. Отдельным вопросом в настоящее время остается проблема назначения антикоагулянтной терапии, учитывая высокую вероятность тромбообразования в полости ЛЖ, однако вопрос о таком назначении должен решаться в индивидуальном порядке. Что касается терапии после выписки из стационара, то прием иАПФ/сартанов будет способствовать улучшению показателей выживаемости пациентов с синдромом такоубо в течение года после индексного события, тогда как польза от назначения  $\beta$ -адреноблокаторов в настоящее время не доказана. Статины и ацетилсалициловая кислота показаны при наличии у пациента атеросклероза коронарных артерий [2].

### Пример клинического случая синдрома такоубо у женщины после автомобильной аварии

Женщина, 63 года, была доставлена с подозрением на ИМПСТ. Из анамнеза заболевания известно, что после перенесенной автомобильной аварии (без телесных повреждений) пациентка стала отмечать боли давящего характера за грудиной, одышку. После записи ЭКГ был заподозрен ИМПСТ. Ишемического анамнеза ранее не было, на протяжении четырех лет получала терапию в связи с артериальной гипертензией. По данным ЭКГ при поступлении – ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 95 в минуту. Выраженные нарушения процессов реполяризации ЛЖ по типу «динамики» переднего ИМ. При поступлении в стационар проведена КАГ – патологических изменений в коронарных артериях не выявлено. Маркеры некроза миокарда с умеренным повышением уровня – высокочувствительный тропонин I 1,3–0,840 нг/мл (норма до 0,02 нг/мл), уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) значительно повышен – 4696 пг/мл. ЭхоКГ при поступлении показало снижение ФВ ЛЖ до 43%, гипокинез верхушки, МЖП и передней стенки ЛЖ в средних сегментах. Динамика ЭхоКГ через восемь дней выявила повышение ФВ ЛЖ до 56%, тем не менее сохранялся гипокинез МЖП и передней стенки ЛЖ. Через 14 дней ЭхоКГ показала полное восстановление сократительной способности ЛЖ с уровнем ФВ ЛЖ 66%, зон гипокинеза выявлено не было. На основании клинической картины, анамнеза заболевания, данных лабораторных и инструментальных методов диагностики (ЭКГ, ЭхоКГ в динамике, отсутствие обструктивного поражения коронарных артерий по данным КАГ, повышение уровня маркеров некроза миокарда, NT-proBNP) с использованием международных диагностических критериев InterTak выставлен диагноз синдрома такоубо.

# Триграмм

## торасемид

Три доказанных преимущества торасемида

Снижает сердечно-сосудистую смертность<sup>1</sup>

Замедляет развитие фиброза миокарда и сосудов<sup>2</sup>

Снижает риск гипокалемии, метаболически нейтрален<sup>1,2</sup>



**1**  
РАЗ В СУТКИ

*В новой упаковке!*

1 - Cosin J, Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail/ – 2002. – 4(4). – 507-13.  
2 - Lopez B, Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology Vol. 43, No/ 11, 2004;2028-35



## Conclusion

Таким образом, синдром такоцубо на сегодняшний день является заболеванием со множеством неизученных механизмов, затрагивающим как сердечно-сосудистую систему, так и другие органы и системы, потенциально способным вызывать неблагоприятные исходы. Комплексное, детальное изучение проблемы синдрома такоцубо является актуальным вопросом современной

кардиологии и будет способствовать совершенствованию лечебно-диагностического процесса, оптимизации медикаментозной терапии, а также снижению уровня неблагоприятных осложнений.

*No conflict of interest is reported.*

The article was received on 18/03/19

## REFERENCES

- Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *European Heart Journal*. 2018;39(22):2032–46. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy076
- Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *European Heart Journal*. 2018;39(22):2047–62. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy077
- Lüscher TF. Takotsubo syndrome: the Cinderella compared with common acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2018;39(22):2017–20. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy312
- Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: Current state of knowledge on Takotsubo syndrome. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(1):8–27. DOI: 10.1002/ejhf.424
- Shilova A.S., Shmotkina A.O., Yafarova A.A., Gilyarov M.Yu. Takotsubo syndrome: Contemporary Views on the Pathogenesis, Prevalence and Prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(4):598–604. [Russian: 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
- Prasad A, Dargas G, Srinivasan M, Yu J, Gersh BJ, Mehran R et al. Incidence and angiographic characteristics of patients with apical ballooning syndrome (takotsubo/stress cardiomyopathy) in the HORIZONS-AMI trial: An analysis from a multicenter, international study of ST-elevation myocardial infarction. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2014;83(3):343–8. DOI: 10.1002/ccd.23441
- Redfors B, Vedad R, Angerås O, Råmunddal T, Petursson P, Haraldsson I et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction — A report from the SWEDEHEART registry. *International Journal of Cardiology*. 2015;185:282–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.162
- Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(10):929–38. DOI: 10.1056/NEJMoa1406761
- Schneider B, Athanasiadis A, Stöllberger C, Pistner W, Schwab J, Gottwald U et al. Gender differences in the manifestation of takotsubo cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2013;166(3):584–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.11.027
- Roshanzamir S, Showkathali R. Takotsubo Cardiomyopathy A Short Review. *Current Cardiology Reviews*. 2013;9(3):191–6. DOI: 10.2174/1573403X11309030003
- Deshmukh A, Kumar G, Pant S, Rihal C, Murugiah K, Mehta JL. Prevalence of Takotsubo cardiomyopathy in the United States. *American Heart Journal*. 2012;164(1): 66–71. e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.03.020
- Aizawa K, Suzuki T. Takotsubo Cardiomyopathy: Japanese perspective. *Heart Failure Clinics*. 2013;9(2):243–7. DOI: 10.1016/j.hfc.2012.12.001
- Berton E, Vitali-Serdoz L, Vallon P, Maschio M, Gortani G, Benettoni A. Young girl with apical ballooning heart syndrome. *International Journal of Cardiology*. 2012; 161(1): e4–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.03.012
- Otilio JK, Harris JK, Tuuri R. A 6-Year-Old Girl with Undiagnosed Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Takotsubo Cardiomyopathy: A Case Report and Review of the Literature. *Pediatric Emergency Care*. 2014;30(8):561–5. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000189
- Schultz T, Shao Y, Redfors B, Bergmann Sverrisdóttir Y, Råmunddal T, Albertsson P et al. Stress-Induced Cardiomyopathy in Sweden: Evidence for Different Ethnic Predisposition and Altered Cardio-Circulatory Status. *Cardiology*. 2012;122(3):180–6. DOI: 10.1159/000338814
- Wittstein IS. Stress Cardiomyopathy: A Syndrome of Catecholamine-Mediated Myocardial Stunning? *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2012;32(5):847–57. DOI: 10.1007/s10571-012-9804-8
- Parodi G, Citro R, Bellandi B, Provenza G, Marrani M, Bossone E. Revised clinical diagnostic criteria for Tako-tsubo syndrome: The Takotsubo Italian Network proposal. *International Journal of Cardiology*. 2014;172(1):282–3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.239
- Madias JE. Why the current diagnostic criteria of Takotsubo syndrome are outmoded: A proposal for new criteria. *International Journal of Cardiology*. 2014;174(3):468–70. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.241
- Giavarini A, Chedid A, Bobrie G, Plouin P-F, Hagège A, Amar L. Acute catecholamine cardiomyopathy in patients with pheochromocytoma or functional paraganglioma. *Heart*. 2013;99(19):1438–44. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304073
- Finsterer J, Wahbi K. CNS disease triggering Takotsubo stress cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2014;177(2):322–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.08.101
- Suzuki H, Matsumoto Y, Kaneta T, Sugimura K, Takahashi J, Fukumoto Y et al. Evidence for Brain Activation in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy. *Circulation Journal*. 2014; 78: 256–8. DOI: 10.1253/circj.CJ-13-1276
- Zhang Z, Jin S, Teng X, Duan X, Chen Y, Wu Y. Hydrogen sulfide attenuates cardiac injury in takotsubo cardiomyopathy by alleviating oxidative stress. *Nitric Oxide*. 2017; 67:10–25. DOI: 10.1016/j.niox.2017.04.010
- Ghadri JR, Dougoud S, Maier W, Kaufmann PA, Gaemperli O, Prasad A et al. A PET/CT-follow-up imaging study to differentiate takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2014;30(1):207–9. DOI: 10.1007/s10554-013-0311-x
- Cuisset T, Quilici J, Pankert M, Fourcade L, Poyet R, Lambert M et al. Usefulness of Index of Microcirculatory Resistance to detect microvascular dysfunction as a potential mechanism of stress-induced cardiomyopathy (Takotsubo syndrome). *International Journal of Cardiology*. 2012;164(1): 66–71. e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.03.020

- tional Journal of Cardiology. 2011;153(3): e51–3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.02.028
25. Galiuto L, De Caterina AR, Porfida A, Paraggio L, Barchetta S, Locorotondo G et al. Reversible coronary microvascular dysfunction: a common pathogenetic mechanism in Apical Ballooning or Takotsubo Syndrome. *European Heart Journal*. 2010;31(11):1319–27. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq039
  26. Uchida Y, Egami H, Uchida Y, Sakurai T, Kanai M, Shirai S et al. Possible Participation of Endothelial Cell Apoptosis of Coronary Microvessels in the Genesis of Takotsubo Cardiomyopathy. *Clinical Cardiology*. 2010;33(6):371–7. DOI: 10.1002/clc.20777
  27. Blanc C, Zeller M, Cottin Y, Daubail B, Vialatte A-L, Giroud M et al. Takotsubo Cardiomyopathy Following Acute Cerebral Events. *European Neurology*. 2015;74(3–4):163–8. DOI: 10.1159/000440717
  28. Summers MR, Lennon RJ, Prasad A. Pre-Morbid Psychiatric and Cardiovascular Diseases in Apical Ballooning Syndrome (Tako-Tsubo/Stress-Induced Cardiomyopathy): potential predisposing factors? *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(7):700–1. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.031
  29. Delmas C, Lairez O, Mulin E, Delmas T, Boudou N, Dumonteil N et al. Anxiodepressive Disorders and Chronic Psychological Stress Are Associated with Tako-Tsubo Cardiomyopathy. *Circulation Journal*. 2013;77(1):175–80. DOI: 10.1253/circ.CJ-12-0759
  30. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RG, Lesser JN et al. Natural History and Expansive Clinical Profile of Stress (Tako-Tsubo) Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(4):333–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.057
  31. Chan C, Elliott J, Troughton R, Frampton C, Smyth D, Crozier I et al. Acute Myocardial Infarction and Stress Cardiomyopathy following the Christchurch Earthquakes. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e68504. DOI: 10.1371/journal.pone.0068504
  32. Lousinha A, Gilkeson R, Bezerra H. Left ventricular outflow tract obstruction and Takotsubo syndrome. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2012;31(1):49–51. DOI: 10.1016/j.repc.2011.09.021
  33. Kotsiou OS, Douras A, Makris D, Mpaka N, Gourgoulialis KI. Takotsubo cardiomyopathy: A known unknown foe of asthma. *Journal of Asthma*. 2017;54(8):880–6. DOI: 10.1080/02770903.2016.1276586
  34. Gale M, Loarte P, Mirrer B, Mallet T, Saliccioli L, Petrie A et al. Takotsubo Cardiomyopathy in the Setting of Tension Pneumothorax. *Case Reports in Critical Care*. 2015; 2015: 536931. DOI: 10.1155/2015/536931
  35. Y-Hassan S, Settergren M, Henareh L. Sepsis-induced myocardial depression and takotsubo syndrome. *Acute Cardiac Care*. 2014;16(3):102–9. DOI: 10.3109/17482941.2014.920089
  36. Smith SA, Auseon AJ. Chemotherapy-Induced Takotsubo Cardiomyopathy. *Heart Failure Clinics*. 2013;9(2):233–42. DOI: 10.1016/j.hfc.2012.12.009
  37. Citro R, Lyon A, Arbustini E, Bossone E, Piscione F, Templin C et al. Takotsubo Syndrome After Cesarean Section: rare but possible. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(16):1838–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.035
  38. Schlossbauer SA, Ghadri J-R, Templin C. Takotsubo-Syndrom – ein häufig verkanntes Krankheitsbild. *Praxis*. 2016;105(20):1185–92. DOI: 10.1024/1661-8157/a002434
  39. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A et al. Clinical Characteristics and Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy. *JAMA*. 2011;306(3):277–286. DOI: 10.1001/jama.2011.992
  40. Kosuge M, Kimura K. Electrocardiographic findings of takotsubo cardiomyopathy as compared with those of anterior acute myocardial infarction. *Journal of Electrocardiology*. 2014;47(5):684–9. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2014.03.004
  41. Bennett J, Ferdinande B, Kayaert P, Wiyono S, Goetschalckx K, Dubois C et al. Time course of electrocardiographic changes in transient left ventricular ballooning syndrome. *International Journal of Cardiology*. 2013;169(4):276–80. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.126
  42. Ghadri JR, Cammann VL, Jurisic S, Seifert B, Napp LC, Diekmann J et al. A novel clinical score (InterTAK Diagnostic Score) to differentiate takotsubo syndrome from acute coronary syndrome: results from the International Takotsubo Registry. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(8):1036–42. DOI: 10.1002/ehfj.683
  43. Nguyen TH, Neil CJ, Sverdlov AL, Mahadavan G, Chirkov YY, Kucia AM et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Protein Levels in Takotsubo Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2011;108(9):1316–21. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.06.047
  44. Pirzer R, Elmas E, Haghi D, Lippert C, Kravlev S, Lang S et al. Platelet and monocyte activity markers and mediators of inflammation in Takotsubo cardiomyopathy. *Heart and Vessels*. 2012;27(2):186–92. DOI: 10.1007/s00380-011-0132-6
  45. Shoukat S, Awad A, Nam DK, Hoskins MH, Samuels O, Higginson J et al. Cardiomyopathy with Inverted Tako-Tsubo Pattern in the Setting of Subarachnoid Hemorrhage: A Series of Four Cases. *Neurocritical Care*. 2013;18(2):257–60. DOI: 10.1007/s12028-011-9658-9
  46. Naderi N, Amin A, Setayesh A, Pouraliakbar H, Mozaffari K, Maleki M. Pheochromocytoma-induced reverse tako-tsubo with rapid recovery of left ventricular function. *Cardiology Journal*. 2012;19(5):527–31. DOI: 10.5603/cj.2012.0097
  47. Burgdorf C, Hunold P, Radke PW, Schunkert H, Kurowski V. Isolated right ventricular stress-induced (“Tako-Tsubo”) cardiomyopathy. *Clinical Research in Cardiology*. 2011;100(7):617–9. DOI: 10.1007/s00392-011-0293-4
  48. Tornvall P, Collste O, Ehrenborg E, Järnbert-Pettersson H. A Case-Control Study of Risk Markers and Mortality in Takotsubo Stress Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(16):1931–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.029
  49. Stiermaier T, Eitel C, Desch S, Fuernau G, Schuler G, Thiele H et al. Incidence, determinants and prognostic relevance of cardiogenic shock in patients with Takotsubo cardiomyopathy. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2016;5(6):489–96. DOI: 10.1177/2048872615612456
  50. Böhm M, Cammann VL, Ghadri JR, Ukena C, Gili S, Di Vece D et al. Interaction of systolic blood pressure and resting heart rate with clinical outcomes in takotsubo syndrome: insights from the International Takotsubo Registry. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(6):1021–30. DOI: 10.1002/ehfj.1162
  51. Citro R, Bossone E, Parodi G, Rigo F, Nardi F, Provenza G et al. Independent Impact of RV Involvement on In-Hospital Outcome of Patients with Takotsubo Syndrome. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(7):894–5. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.06.005
  52. Sobue Y, Watanabe E, Ichikawa T, Koshikawa M, Yamamoto M, Harada M et al. Physically triggered Takotsubo cardiomyopathy has a higher in-hospital mortality rate. *International Journal of Cardiology*. 2017; 235:87–93. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.02.090
  53. İcli A, Akilli H, Kayrak M, Aribas A, Ozdemir K. Short-term warfarin treatment for apical thrombus in a patient with Takotsubo cardiomyopathy. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2016;27(3): e12–4. DOI: 10.5830/CVJA-2016-011
  54. Bharathi K, Kulkarni S, Sadananda K, Gurudatt C. Takotsubo cardiomyopathy precipitated by negative pressure pulmonary oedema following total thyroidectomy. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2016;60(3):202–5. DOI: 10.4103/0019-5049.177872
  55. Lu DY, Caplow J, Quatromoni N, Forde-McLean R, Owens AT. Ventricular Septal Defect from Takotsubo Syndrome. *Case Reports in Cardiology*. 2016; 2016: 2693062. DOI: 10.1155/2016/2693062
  56. Citro R, Lyon AR, Meimoun P, Omerovic E, Redfors B, Buck T et al. Standard and Advanced Echocardiography in Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy: Clinical and Prognostic Implications. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):57–74. DOI: 10.1016/j.echo.2014.08.020