

На правах рукописи

ГУСТОВА ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА

**Мета-анализ данных по синдрому шаровидной деформации
верхушки левого желудочка (кардиомиопатия «такотсубо»)**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

**Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва, 2010

Работа выполнена в Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии
им. А.Н. Бакулева РАМН

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

Доктор медицинских наук,

профессор, Академик РАМН

Бокерия Лео Антонович

Доктор медицинских наук,

Профессор

Бокерия Ольга Леонидовна

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник
отделения кардиопульмонологии Московского областного научно-
исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского

Палеев Филипп Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения кардиологии
приобретенных пороков сердца Научного Центра сердечно-сосудистой
хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН

Никитина Татьяна Георгиевна

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Федеральное Государственное учреждение Российский кардиологический
научно-производственный комплекс Росмедтехнологий.

Защита диссертации состоится «26» февраля 2010 года в «14:00» часов на
заседании диссертационного совета Д.001.015.01 при Научном Центре
сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН (121552, Москва,
Рублевское шоссе 135). С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

Автореферат разослан «25» _____ января _____ 2010 года.

Ученый секретарь Диссертационного Совета
Доктор медицинских наук

Д.Ш.Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы: Кардиомиопатия «такотсубо» является редкой и малоизученной патологией. В большинстве случаев пациенты с данным заболеванием поступают в отделения экстренной кардиологии с направительным диагнозом острый коронарный синдром, что, следовательно, влечет за собой выбор неправильной тактики лечения пациентов. На сегодняшний день не существует строго регламентированного подхода и не разработано рекомендаций по ведению пациентов с кардиомиопатией «такотсубо». Это обусловлено и тем, что информация по данной нозологической единице носит описательный и разрозненный характер, в ряде случаев отсутствует систематичность в описательных обзорах, использование регламентированных строго научных методов. Также ситуация усугубляется большим процентом расхождения результатов различных клинических исследований. Таким образом, применение метода сравнительного мета-анализа позволило обобщить имеющиеся данные и представить строго аргументированные выводы и практические рекомендации, которые могут служить наглядным руководством при проведении дифференциальной диагностики с такими заболеваниями как острый коронарный синдром, гипертрофическая кардиомиопатия и другими заболеваниями, сопровождающимися нарушением сократительной функции миокарда, а также в определении тактики ведения пациентов с кардиомиопатией «такотсубо».

Диссертационная работа Густовой И.А. является фрагментом целевой комплексной программы «Интерактивный подход и рациональное сочетание традиционной сердечно-сосудистой хирургии и новейших технологий в диагностике и лечении патологии сердца и сосудов, в том числе в сочетании с жизнеугрожающими заболеваниями других органов и систем», которая

включена в план НИР НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН и имеет № государственной регистрации 012.0 712571.

Цель исследования: провести мета-анализ эпидемиологических характеристик, клинико-лабораторных критериев кардиомиопатии «такотсубо», оценить течение, исход и прогноз заболевания и разработать диагностические критерии и практические рекомендации по оказанию помощи больным с кардиомиопатией «такотсубо».

Задачи исследования:

1. Определить эпидемиологические характеристики кардиомиопатии «такотсубо» (частота встречаемости, половой состав, возрастной состав);
2. Оценить клинические характеристики кардиомиопатии «такотсубо» (предшествующие факторы, симптомы, осложнения, летальность);
3. Оценить результаты лабораторных и инструментальных методов исследования (биохимические показатели (маркеры повреждения миокарда, норэпинефрин, мозговой натрийуретический пептид), электрокардиографические и эхокардиографические параметры, ангиокардиографические характеристики (селективная коронарография, левая вентрикулография).
4. Разработать практические рекомендации по оказанию помощи больным с кардиомиопатией «такотсубо».

Научная новизна: Комплексное исследование, включающее в себя клинико-инструментальные и лабораторные данные значительного числа пациентов с кардиомиопатией «такотсубо» (с учетом низкой частоты встречаемости заболевания), позволило определить характерные эпидемиологические характеристики, клинико-инструментальные параметры заболевания, а также определить течение и прогноз заболевания. Впервые в России в оценке характеристик кардиомиопатии «такотсубо» были применен

метод сравнительного мета-анализа, обобщены и получены суммированные результаты эпидемиологических и клинико-лабораторных методов исследования. Полученные автором результаты позволят применять их при проведении дифференциальной диагностики таких состояний, как острый коронарный синдром, гипертрофическая кардиомиопатия, аритмогенная кардиомиопатия, систолическая дисфункция левого желудочка при феохромацитарном кризе, миокардит, что позволит улучшить качество оказываемой медицинской помощи, сократить экономические затраты, повысить качество жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Практическая значимость: В результате исследования получены обобщенные систематизированные данные, определяющие эпидемиологическую и клинико-лабораторную картину кардиомиопатии «такотсубо», что может служить диагностическим инструментом в практике врача-кардиолога экстренной кардиологической службы. Полученные данные могут быть использованы в дифференциальной диагностике заболеваний, сопровождающихся нарушением систолической функции миокарда левого желудочка.

Положения, выносимые на защиту: Кардиомиопатия «такотсубо» является редкой патологией и наиболее часто встречается у женщин старше 60 лет. В 2/3 случаев появлению клинических признаков заболевания предшествуют физический или эмоциональный стресс, что подтверждается повышенным уровнем норэпинефрина, а факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний не влияют на частоту встречаемости кардиомиопатии «такотсубо». Клинические проявления и данные лабораторных и инструментальных методов исследования более чем у $\frac{3}{4}$ пациентов соответствуют таковым при остром коронарном синдроме. ЭКГ

признаки синдрома шаровидной деформации верхушки левого желудочка (СШДВЛЖ) схожи с таковыми при остром коронарном синдроме. В 2/3 случаев выявляется элевация сегмента ST (V2-V6) с последующим развитием глубоких инвертированных симметричных зубцов Т. В 100% случаев отсутствуют поражения коронарных артерий и диагностически значимое повышение уровня маркёров повреждения миокарда (КФК общая, КФК – МВ), уровни Тропонина I и Т требуют дальнейшей оценки. Течение заболевания благоприятное, средняя продолжительность составляет $11,57 \pm 1,04$ дней при крайне низком проценте жизнеугрожающих осложнений – 0,3%.

Реализация результатов работы: Научные положения и практические рекомендации сформулированы в диссертации Густовой И.А., внедрены в клиническую практику отделения хирургического лечения интерактивной патологии НЦ ССХ им А.Н. Бакулева РАМН (г. Москва), клинικο-диагностического отделения, отделения хирургического лечения кардиомиопатий, хирургического лечения ишемической болезни сердца, отделения рентген-хирургических методов исследования и лечения сердца и сосудов.

Результаты, полученные при выполнении диссертационного исследования можно рекомендовать в клиническую практику

Апробация работы: Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международных научных конференциях (г. Москва 2006, 2007, 2009) и объединенной научной конференции Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с участием следующих клинических отделений: хирургического лечения интерактивной патологии, неинвазивной аритмологии, клинικο-диагностического, хирургического лечения тахиаритмий, кардиологии приобретенных пороков сердца,

хирургического лечения кардиомиопатий, рентген-хирургических методов исследования и лечения сердца и сосудов и др.

Публикации: По теме диссертации опубликовано 6 работ, в том числе 3 статей в центральной печати.

Структура работы: Диссертация изложена на 181 странице, состоит из введения, четырех глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, содержащего 14 отечественных и 184 зарубежных источника. Работа содержит 48 таблиц, иллюстрирована 10 рисунками, 3 схемами, 18 диаграммами, 2 выписками из историй болезни.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования:

В настоящем исследовании проведен анализ 724 клинических случаев, описанных в мировой литературе (с 1990 года по сентябрь 2007 года). В процессе анализа проведен системный поиск информации с помощью ресурсов единой информационной системы PubMed, в отечественных и англоязычных медицинских журналах и материалах конференций, работах на звание кандидата и доктора медицинских наук. В число клинических случаев вошли 2 наблюдения, зарегистрированных в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.

Информационный массив формировался по следующей методике: найденные по ключевым словам названия статей просматривали и, если название

соответствовало выбранной тематике, анализировались абстракты. Если, на основании абстракта, исследование соответствовало (или было не ясно, соответствует ли) критериям выбора – искали и анализировали полнотекстовую статью. Просматривали библиографические списки выявленных статей. По ключевым словам выявлено cardiomyopathy tacotsubo выявлено 558 статей, из которых в исследование вошло 110.

Пациенты, вошедшие в представленную диссертационную работу, отвечали следующим критериям:

- наличие симптомов, характерных для острого коронарного с синдрома, сопровождающиеся ишемическими изменениями на ЭКГ;
- инструментально подтвержденные преходящие нарушения сократительной способности миокарда ЛЖ с шаровидной деформацией верхушки по данным левой вентрикулографии и/или трансторакальной ЭхоКГ;
- ангиографически подтвержденное отсутствие гемодинамически значимых стенозирующих заболеваний коронарных артерий (системы правой и левой венечных артерий);
- нормализация нарушений сократительной способности миокарда в течение нескольких недель без проведения специфического лечения.

Диагноз СШДВЛЖ устанавливался на основании отсутствия следующих заболеваний: гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, миокардит, феохромацитома, стенозирующие заболевания коронарных артерий, аритмогенная кардиомиопатия.

Статистическая обработка данных была выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Exel» и пакета

статистической программы «Comprehensive Meta Analysis V2» (США), BIOSTATISTICA для Windows. Для оценки результатов использовалась выборочная модель (данная модель учитывает разнородность представленных групп).

Результаты исследования:

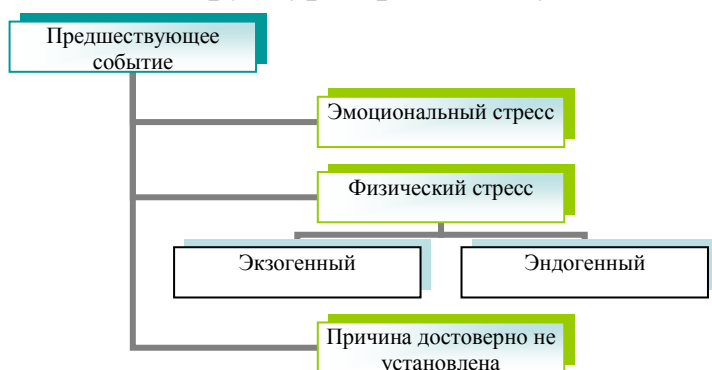
Частота встречаемости кардиомиопатии «такотсубо» в Японии среди пациентов с острым коронарным синдромом для выборочной модели составила 1,4 % (95% доверительный интервал (ДИ) 0,010 – 0,021). В европейском регионе для выборочной модели этот показатель достиг уровня 0,8% с 95 % ДИ - 0,3 % – 2,4 % . При проведении мета-анализа результатов для обоих регионов частота встречаемости для выборочной модели составила 1% (95% ДИ 0,5%- 2,1 %).

Из общего числа пациентов (611), вошедших в анализ полового состава, 542 (89%) представлено лицами женского пола, доля лиц мужского пола составила 11%. Метод сравнительного мета-анализа был применен для оценки средних показателей возраста пациентов с кардиомиопатией «такотсубо». Средний возраст поступивших в японские клиники составил $69,749 \pm 1,041$ лет (дисперсия 1,085, 95% ДИ 67,708 – 71,790) для выборочной модели. Для европейских стран эти параметры составили $61,752 \pm 2,371$ лет (дисперсия 5,621, 95% ДИ 55,105 – 66,398). На территории США возраст пациентов с кардиомиопатией «такотсубо» составил в среднем 68 лет ($68,861 \pm 2,4$ лет (дисперсия – 5,761, 95% ДИ 64,156 – 73,565) для выборочной модели. Таким образом, средний возраст пациентов составил $66,231 \pm 1,179$ лет (дисперсия 1,391, 95% ДИ 63,920-68,543). Методом дисперсионного анализа было выявлено наличие статистически достоверной разницы в возрасте пациентов с СШДВЛЖ из Японии и Европы; из США и Европы

(выборочная модель): Япония $69,749 \pm 1,041$ лет vs. Европа $61,752 \pm 2,37$ лет, $t=3,556$, $p\text{-уровень} = 0,000$, при ДИ 95% от 3,574 до 12,42; выборочная модель: США $68,861 \pm 2,4$ лет vs. Европа – $61,752 \pm 2,371$ лет, $t=-2,062$, $p\text{-уровень} = 0,04$, при 95% ДИ от -13,990 до -0,3134). Разница в возрасте пациентов из США и из Японии статистически не является достоверной $p = 0,692$.

Анализ предшествующих событий проводился в соответствии с разработанной классификацией, согласно которой выделяют несколько категорий триггерных факторов: эмоциональный стресс; причина достоверно не установлена; физический стресс, в котором в свою очередь можно выделить эндогенные и экзогенные причины. Эмоциональный стресс представляет собой отражение психологической травмы, полученной пациентом в различных жизненных ситуациях. В структуре физического стресса выделяют экзогенный стресс, возникший в результате воздействия совокупности внешних факторов, и эндогенный, причиной которого являются возникшие нарушения различных органов и систем. (Схема 1)

Схема 1. Структура предшествующих событий



Среди обследуемых у 173 пациентов появлению клинических симптомов предшествовал физический стресс, что составило 38% (экзогенный – 24%, эндогенный – 49%, без уточнения причины – 27%), психо-эмоциональная перегрузка зафиксирована у 39% госпитализированных, а у 23% пациентов достоверно не удалось установить триггерный фактор. Общее число причин, входящих в структуру экзогенного

стресса, составило 41. Из них 22 случая, что составило 54%, приходится на хирургические вмешательства, на травмы различного генеза – 10% (4), а диагностические неинвазивные и инвазивные процедуры составляют 7% (3) от общего числа представленных причин. На долю других причин (гипотермия, роды, гемодиализ и др.) приходится 29%. Многообразны причины и эндогенного стресса, который проявляется физиологическим или морфологическим сдвигами в различных органах и системах, что опосредованно влияет на возникновение нарушений в сердечно-сосудистой системе, характерных для кардиомиопатии «такотсубо». Общее число анализируемых случаев составило 88. В структуре эндогенного физического стресса выделяют следующие причины: заболевания нервной системы (8 (9%)), заболевания органов бронхолегочной системы (13 (15%)), другие заболевания сердечно-сосудистой системы; органов пищеварения (8 (9%)) и мочеполовой системы (5 (6%)), эндокринные заболевания (2 (2,4%)), болевой синдром (5 (6%)), приложение непривычных усилий (12 (14%)), нарушения электролитного баланса (1 (1,2%)), анафилактический шок (2 (2,4%)), психические заболевания (1 (1,2%)), обострение хронического заболевания (без уточнения причины) (18 (21%)), без уточнения причины осталось 47 случаев (55%). Число пациентов с предшествующим психическим стрессом не превышает таковых с физическим, доли которых составляют 39 и 38% соответственно ($p>0,05$, тест Мак-Нимара).

В структуру эмоционального стресса входят острые события, которые несут потенциальную угрозу целостности личности. В первую очередь – это переживание о потере близкого родственника, друга ($n=15$) и сложные межличностные отношения ($n=14$). У 35 человек сильный психический стресс возник во время землетрясения, что привело к развитию синдрома.

В анализ симптомов синдрома шаровидной деформации верхушки левого желудочка было включено 312 случаев.

Среди проявлений кардиомиопатии «такотсубо» можно выделить ряд характерных жалоб, предъявляемых с той или иной частотой пациентами при поступлении в стационар. Так в 227 случаев пациенты предъявляли жалобу на загрудинную боль различной интенсивности, что составило 73%. 31 пациент предъявлял жалобу на одышку (10%), у 12 человек (4%) загрудинная боль сопровождалась эпизодами потери сознания. Бессимптомное течение было выявлено у незначительного количества пациентов (3 пациента), что составило 1%. Также необходимо указать и нетипичные проявления кардиомиопатии «такотсубо». 49 пациентов предъявляли «нетипичные» жалобы, либо не могли сообщить о таковых в виду применения у них седативных препаратов. К «нетипичным» симптомам можно отнести боль в животе (2, 4%), необъяснимую усталость (2, 4%), спазм мышц глотки (1, 2%), сердцебиение (3, 6%). У 5 (10%) человек первыми симптомами стали выраженные нарушения гемодинамики, приведшие к шоку. В 7 (14%) случаях невозможно было установить контакт с пациентом в связи с отсутствием адекватного уровня сознания. Кардиомиопатия «такотсубо» была выявлена клиницистами при проведении электрокардиографического и/или эхокардиографического мониторинга у пациентов с кардиальной или патологией других органов и систем в 29 анализируемых случаях (10%).

При оценке факторов риска развития коронарогенных заболеваний атеросклеротической природы, экстрапаллированных на пациентов с кардиомиопатией «такотсубо», анализировались такие параметры, как повышенный уровень холестерина, отягощенный семейный анамнез (наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы в семье), артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, употребление алкоголя, наличие других заболеваний сердечно-сосудистой системы. Было проанализировано 323 случая развития СШДВЛЖ. При этом артериальная гипертензия была выявлена у 118 пациентов, что составило 36%, повышенный уровень

холестерина – 52 (16%), сахарный диабет – 25 (8%), курение – 23 (7%), употребление алкоголя – 1 (0,3%), другие заболевания сердечно-сосудистой системы – 8 (2%). Число пациентов, у которых факторы риска развития заболеваний сердца и сосудов отсутствовали, составило 119 (37%).

В исследовании проводился анализ следующих биохимических показателей крови при поступлении: Тропонин Т (при поступлении), мозговой натрийуретический пептид, норэпинефрин. Уровни креатинфосфокиназы (КФК), МВ – фракции КФК (КФК-МВ), и Тропонина I оценивались в динамике. Средние величины КФК при поступлении оценивались у 29 пациентов (4 исследования) и у 206 пациентов (16 исследований) оценивались показатели в динамике (пиковые уровни). Итоговое значение, выражалось в виде $M \pm m$ (среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего, Ед/л), с указанием величины дисперсии, 95% доверительного интервала. Значение среднего уровня КФК при поступлении составило $230,26 \pm 25,03$ Ед/л, 95% доверительный интервал 181,2 Ед/л - 279,33 Ед/л для ВМ, дисперсия 626,64; значения в динамике (пиковые показатели) - $326,82 \pm 16,17$ Ед/л, 95% доверительный интервал 295,12 Ед/л – 358,52 Ед/л, дисперсия 1169,51. Разница в значениях фермента при поступлении и показателя КФК в динамике (пиковое значения) уровне является статистически достоверной при оценке в соответствии с критерием Стьюдента.

Критерий Стьюдента – 2,187, число степеней свободы 233, $p = 0,03$. При сравнении показателей КФК при поступлении и значений фермента в динамике (пиковые показатели) с верхней границей нормы разница в обоих случаях была достоверной. В тоже время при оценке разницы пиковых значений КФК и значений КФК при ОИМ с обширным поражением миокарда разница также являлась достоверно значимой ($p=0.000$).

Аналогичная модель статистического анализа была предпринята в отношении МВ фракции КФК. Был проведен анализ данного кардиоспецифического фермента при поступлении в стационар и на пике заболевания, размеры анализируемых выборок составили 42 (5 исследований) и 64 человека (5 исследований) соответственно. Среднее значение КФК-МВ фракции составило при поступлении для выборочной модели составило 16,07 Ед/л со стандартной ошибкой среднего 2,07, дисперсия 4,27, 95% доверительный интервал 12,02 – 20,13; пиковый показатели – для выборочной модели – $26,19 \pm 8,9$ Ед/л, дисперсия 79,26, 95% доверительный интервал 8,74 – 43,64. Увеличение уровня КФК-МВ фракции фермента в динамике не является статистически достоверной при оценке в соответствии с критерием Стьюдента. Критерий Стьюдента – 0,909, число степеней свободы 103, $p = 0,365$. При сравнении показателей КФК при поступлении и значений фермента в динамике с верхней границей нормы разница в обоих случаях была достоверной. В тоже время при оценке разницы пиковых значений КФК и значений КФК при ОИМ с обширным поражением миокарда разница также являлась достоверно значимой ($p=0,000$). Уровень Тропонина Т был измерен только при поступлении для выборочной модели и показатели составили $1,6 \pm 1,1$ нг/мл при размере выборки – 36 пациентов, дисперсия 1,2, 95% доверительный интервал 0,51-2,6. В ряде исследований были измерены начальные и пиковые показатели Тропонина I, что выражено в представленной работе для выборочной моделей. Средние показатели при поступлении и пиковые значения составили $8,327 \pm 2,9$ нг/мл, дисперсия 8,436, 95% доверительный интервал 2,634 – 14,019, и $2,68 \pm 1,2$ нг/мл, дисперсия 1,44, 95% доверительный интервал 0,32 – 5,03. Уровень норэпинефрина (аналог норадреналина), измеренный у пациентов с СШДВЛЖ составил $1,3 \pm 0,19$ нг/мл, дисперсия 0,04, 95% доверительный интервал 0,92 – 1,68 для выборочной модели. В

нескольких исследованиях, проведенных в период с 2003 по 2006 года, использовался метод определения мозгового натрийуретического пептида у данной категории больных. При этом размер суммарной выборки составил 78 пациентов. Среднее значение МНП для выборочной модели составило $426 \pm 28,81$ пк/мл, дисперсия 830, 95% доверительный интервал 370-486,2.

Общее количество проанализированных случаев изменений электрокардиографических параметров составило 388. Среди данного количества пациентов у 279 в острую фазу развития синдрома был зарегистрирован подъем сегмента ST, что составило 72%. Также в острую фазу заболевания у 106 человек (27%) отмечено появление глубоких отрицательных зубцов Т. В хроническую фазу инвертированные глубокие симметричные зубцы Т зарегистрированы у 244 больных, что составило 63%. У 18 % пациентов отмечено удлинение интервала QTс. Депрессии сегмента ST отмечена у 11 %. Характерные для ишемических изменений миокарда патологические зубцы Q, при кардиомиопатии «такотсубо» зарегистрированы в 19% случаев и лишь в 1 случае (0,2%) зарегистрирована вновь возникшая блокада левой ножки пучка Гиса. Из 279 (72% / 388) проанализированных пациентов (элевация сегмента ST) спецификация изменений по отведениям была доступна в 145 случаях. Для дальнейшего статистического анализа использовались данные по 121 пациенту с диагнозом кардиомиопатия «такотсубо», в 121 случае наиболее подробно была отображена информация об изменения сегмента ST в 12 отведениях.

Для выявления статистически значимых различий в частоте встречаемости изменений в различных отведениях был применен тест Мак'Нимара (статистически значимой считается разница при $p < 0,05$). Для определения степени согласованности параметров (отведений) использовалась оценка индекса Каппа: высокая степень согласованности отмечена между следующими отведениями: I, V5; I, V6; II, aVF; II, III; III, aVF;

II, V6; V4, V5, V6; V5, V6; средняя степень согласованности: I, II, III, aVF, V4; II, V5; V1, V2; V2, V5; V3, V4. Основываясь на результатах теста Мак'Нимара – наиболее часто при кардиомиопатии «такотсубо» элевация сегмента ST регистрируется в грудных отведениях – с V2-V6. В 27 % случаев (n= 106) в острую фазу заболевания изолированно или вместе с изменениями сегмента ST (депрессия или элевация) регистрируется инверсия зубца Т. Из данного числа наблюдений спецификация изменений зубца Т в электрокардиографических отведениях была доступна в 48 случаях. Был также проведен статистический анализ, аналогичный таковому для элевации сегмента ST. Основываясь на результатах теста Мак'Нимара, можно сделать вывод о том, что изменения зубца Т в острую фазу заболевания в виде их инверсии встречаются наиболее часто в отведениях II, III и aVF, V2-V6. Наиболее высокая степень согласованности данных изменений наблюдается для отведений I, aVL; II, III aVF, V3-V6. Среди 388 анализируемых случаев изменения на ЭКГ в виде формирования патологического зубца Q были зафиксированы у 74 (19%) пациентов. По данным проведенного теста Мак'Нимара наиболее часто патологический зубец Q регистрируется в отведениях V2-V3. Наибольшая степень согласованности характерна для отведения I, aVL; II, III aVF; V4-V5. У 18 % пациентов (71 человек) по данным ЭКГ выявлено удлинение интервала QTс (в норме QTс < 460 мсек. у мужчин и < 470 мсек. у женщин). Среднее значение QTс для выборочной моделей составило $511,166 \pm 12,773$ мсек.

Одним из важных показателей сократительной функции миокарда является фракция выброса. Размер выборки для анализа данного показателя составил 373 пациента (24 исследования). Число пациентов, входящих в различные исследования колебалось от 1 до 88. Итоговое значение фракции выброса левого желудочка было рассчитано для выборочной моделей. Показатель ФВ ЛЖ в острый период составил $41,332 \pm 1,961\%$. Дисперсия – 3,844, 95%

доверительный интервал – 37,489-45,175). При анализе значений фракции выброса в отдаленном периоде после нормализации сократительной способности миокарда были использованы данные 13 исследований с количеством пациентов от 2 до 88. Общее количество анализируемых случаев составило 224. Средняя фракция выброса для выборочной модели составила $63,58 \pm 1,06$, Дисперсия – 1,12, 95% доверительный интервал – 61,51-65,65. Разница значений фракций выброса левого желудочка при поступлении и выписке явилась статистически достоверной (p стремится к 0) для выборочной моделей. В 100% случаев при проведении селективной коронарографии не выявлено гемодинамически значимых стенозирующих заболеваний коронарных артерий. Общее количество исследований, в которых клиницисты применяли нагрузочные тесты с использованием ацетилхолина или эргоновина (метилэргоновина) составило 15 ($n=180$), 114 пациентам из них был проведен нагрузочный тест с использованием того или иного препарата. В 72 (64%) случаях не было зарегистрировано вазоспастической реакции у пациентов. Количество положительных тестов составило 41 (36%). В анализ осложнений кардиомиопатии «такотсубо» было включено 625 пациентов. Осложнения были зарегистрированы у 109 больных, что составило 17%. Причём среди данного числа пациентов на осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы приходится 81%, в 19 % – осложнения возникли со стороны других органов и систем. В структуре сердечно-сосудистых осложнений обращает на себя внимание высокий процент осложнений, связанный с нарушением сократительной функции миокарда 38%: (кардиогенный шок (17%), приведший в двух случаях к летальному исходу, альвеолярный отек легких (17%)). Разрыв свободной стенки левого желудочка, приведший к смерти, зарегистрирован у 2 пациентов (2%), у 5 пациентов выявлен верхушечный тромб (5%). Среди других жизнеугрожающих осложнений в 15% ($n=16$) случаев у пациентов

развились нарушения ритма, которые потребовали установку кардио-вертер дефибриллятора (2/16, 12,5%). В 1 случае развилась АВ-блокада III – степени, потребовавшая имплантации ЭКС (1/6). Проценты возникновения наджелудочковых нарушений ритма (фибрилляция предсердий) и нарушений проводимости составили 10 (11/109) и 9 (10/109) соответственно. В 19% случаев (n=21)развились осложнения со стороны других органов и систем: острая почечная недостаточность - 1 (0,2%), синдром полиорганной недостаточности – 2 (0,3%), спонтанный пневмоторакс – 2 (2%) и сепсис у 16 больных, что составило 15% от общего числа пациентов, вошедших в анализ. Не смотря на наличие осложнений, течение заболевания благоприятное. Средние показатели нормализации сократительной способности миокарда левого желудочка составили для выборочной модели $11,57 \pm 1,04$ дней (дисперсия – 1,09, 95% доверительный интервал от 9,52 до 13,62).

ВЫВОДЫ.

1. Кардиомиопатия «такотсубо» является редкой патологией (частота 1% среди пациентов с острым коронарным синдромом). Наиболее часто встречается у женщин (90%) старше 60 лет ($66,231 \pm 1,179$ лет, 95% доверительный интервал 63,920 – 68,543);
2. В 2/3 случаев появлению клинических признаков заболевания предшествуют физический или эмоциональный стресс, что подтверждается повышенным уровнем норэпинефрина, а факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний не влияют на частоту встречаемости кардиомиопатии «такотсубо»;

3. Клинические проявления и данные лабораторных и инструментальных методов исследования более чем у $\frac{3}{4}$ пациентов соответствуют таковым при остром коронарном синдроме;
4. ЭКГ признаки СШДВЛЖ схожи с таковыми при остром коронарном синдроме. В 2/3 случаев выявляется элевация сегмента ST (V2-V6) с последующим развитием глубоких инвертированных симметричных зубцов T;
5. В 100% случаев отсутствуют поражения коронарных артерий и диагностически значимое повышение уровня маркёров повреждения миокарда (КФК общая, КФК – МВ), уровни Тропонина I и T требуют дальнейшей оценки;
6. Течение заболевания благоприятное, средняя продолжительность составляет $11,57 \pm 1,04$ дней при крайне низком проценте жизнеугрожающих осложнений – 0,3%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Для анализа данных относительно редко встречающихся патологий рекомендуется использование методики сравнительного мета-анализа;
2. С целью дифференциальной диагностики кардиомиопатии «такотсубо» и острого коронарного синдрома рекомендуется выполнение ЭКГ, ЭхоКГ, исследования маркёров повреждения миокарда, уровня норэпинефрина, ангиокардиографии, учитывая благоприятный исход без проведения специфического лечения;
3. Рекомендуется проводить трансторакальную эхокардиографию и левую вентрикулографию в связи с тем, что наиболее яркой эхокардиографической и ангиографическими характеристиками кардиомиопатии «такотсубо» являются наличие акинеза верхушки,

гипокинеза средних отделов в сочетании с гиперкинезом базальных отделов при диффузных изменениях на ЭКГ;

4. Рекомендуется обращать внимание на отсутствие диагностически значимого уровня маркёров повреждения миокарда при поступлении и в динамике;

5. Наиболее точным и обязательным методом диагностики кардиомиопатии «такотсубо» является ранняя (первые 24 часа с момента начала клинических проявления) селективная коронарография, левая и правая вентрикулография для исключения поражения коронарных артерий и выявления типичного для кардиомиопатии изменения формы левого (а в ряде случаев и правого) желудочка;

6. При развитии жизнеугрожающих осложнений необходимо проводить симптоматическое лечение в соответствии с проявлениями основного заболевания;

7. Рекомендуется использовать материалы диссертации в учебных программах по кардиологии в высших учебных заведениях медицинского профиля, а также на кафедрах последипломного образования.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.

1. Бокерия Л.А. Синдром шаровидной деформации верхушки левого желудочка. Современное состояние проблемы. (Обзор литературы)/ Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Густова И.А. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. – 2007. – том 8 – № 6. – С. 61 – 70.

2. Бокерия Л.А. Синдром шаровидной деформации верхушки левого желудочка, или кардиомиопатия такотсубо (описание клинического случая)/ Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Густова И.А. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. – 2007. – том 8 – № 6. – С. 103 – 107.

- 3.Бокерия Л.А. Синдром шаровидной деформации верхушки левого желудочка. (Клинический случай) / Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Густова И.А. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. – 2008. –том 9. – № 4. – С. 54 – 59.
- 4.Бокерия Л.А. Обзор современных литературных данных по диагностическим критериям кардиомиопатии «такотсубо». Кардиомиопатии/ Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Густова И.А.// Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы одиннадцатой ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых. – 2007. –Том 8. –№3. – С. 98.
- 5.Бокерия Л.А. Синдром баллонирования левого желудочка. Современные проблемы кардиологии/ Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Густова И.А.// Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы девятой ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых. – 2005. – Том 6. – №3. – С.174.
- 6.Бокерия Л.А. Мета-анализ данных диагностических критериев синдрома «такотсубо» / Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Густова И.А. // Новые методы диагностики и лечения в кардиологии. Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Высокотехнологические методы диагностики и лечения заболевания сердца, крови и эндокринных органов». –2008. –С.32. – Санкт-Петербург.