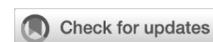


DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623576>

# Прогнозирование внутригоспитальных осложнений при синдроме такоцубо: проспективное когортное исследование



Д.С. Евдокимов, В.С. Феоктистова, С.А. Болдуева, Е.Д. Реснянская, С.Л. Плавинский

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** До недавнего времени синдром такоцубо (СТ) считался доброкачественным заболеванием как в раннем, так и в отдалённом периоде заболевания. Однако в последние годы было показано, что внутригоспитальные осложнения в остром периоде СТ встречаются нередко и могут оказаться жизнеугрожающими.

**Цель.** На основании клинических и лабораторно-инструментальных данных построить модели прогноза риска развития внутригоспитальных осложнений у больных с СТ в острый период заболевания.

**Материалы и методы.** В проспективное когортное исследование были включены 60 пациентов с СТ, средний возраст пациентов составил  $65,5 \pm 13,4$  года. В остром периоде (7–14 дней) выполняли стандартное клиничко-лабораторное обследование, проводили специальные методы исследования (периферическая артериальная тонометрия на аппарате «EndoPAT 2000») и психологическое тестирование при помощи валидизированных опросников (госпитальная шкала тревоги и депрессии и шкала депрессии Бека).

**Результаты.** При построении интегральной модели прогноза риска развития острой сердечной недостаточности — ОСН (отёк легких и кардиогенный шок) — ведущим прогностическим параметром оказалась фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) при поступлении. При ФВ ЛЖ  $\leq 40,5\%$  вероятность возникновения ОСН у пациентов с СТ в остром периоде заболевания составила 62,5%, а в случае одновременно наблюдаемого удлинения интервала QTc  $>487$  мс достигала 100%. Чувствительность полученной модели составила 72,7%, специфичность — 97,4%. При построении интегральной модели прогноза развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) число лейкоцитов в периферической крови стало ведущим фактором возникновения неблагоприятных событий у больных с СТ в остром периоде заболевания. При числе лейкоцитов  $>11,1 \times 10^9/\text{л}$  риск ССО у пациентов с СТ возрастал до 89,9%, а при условии значения числа эритроцитов  $>4,69 \times 10^{12}/\text{л}$  или  $\leq 4,29 \times 10^{12}/\text{л}$  мог достигать 100%. Чувствительность полученной модели составила 92,6%, специфичность — 97,0%.

**Заключение.** Предлагаемые в нашей работе модели прогнозирования вероятности развития тяжёлой ОСН и суммарного риска ССО в остром периоде СТ персонафицированы и просты в использовании, позволяют оптимизировать тактику лечения.

**Ключевые слова:** синдром такоцубо; модель оценки риска; сердечно-сосудистые осложнения; факторы риска.

## Как цитировать:

Евдокимов Д.С., Феоктистова В.С., Болдуева С.А., Реснянская Е.Д., Плавинский С.Л. Прогнозирование внутригоспитальных осложнений при синдроме такоцубо: проспективное когортное исследование // CardioСоматика. 2024. Т. 15, № 1. С. 5–18. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623576>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623576>

# Prediction of in-hospital complications in takotsubo syndrome: prospective cohort study

Dmitrii S. Evdokimov, Valeriya S. Feoktistova, Svetlana A. Boldueva, Ekaterina D. Resnyanskaya, Svyatoslav L. Plavinskiy

Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Until recently, takotsubo syndrome (TS) was considered a fairly benign disease in both early and late periods. However, in recent years, in-hospital complications in the acute period of TS are common and can be life-threatening.

**AIM:** Based on clinical and laboratory-instrumental data, this study aimed to build models for predicting the risk of developing in-hospital complications in patients with TS during the acute period.

**MATERIALS AND METHODS:** This prospective cohort study included 60 patients with TS, with an average age of  $65.5 \pm 13.4$  years. In the acute period (7–14 days), standard clinical and laboratory examination, peripheral arterial tonometry using the «EndoPAT 2000» apparatus, and psychological testing using validated questionnaires (hospital anxiety and depression scale and Beck depression scale) were performed.

**RESULTS:** The integrated model for predicting the risk of acute heart failure (AHF) development (pulmonary edema and cardiogenic shock) identified admission LVEF as the leading prognostic parameter. With LVEF  $\leq 40.5\%$ , the probability of AHF in patients with TS in the acute period was 62.5%, and in patients with TS and QTc interval  $>487$  ms, the risk reached 100%. The sensitivity and specificity of the developed model were 72.7% and 97.4%, respectively. The integrated model for predicting the development of cardiovascular complications (CVCs) revealed that the number of leukocytes in the peripheral blood was the leading risk factor for adverse events in patients with TS in the acute period. With a leukocyte count  $>11.1 \times 10^9/L$ , the risk of CVCs in patients with TS increased to 89.9%, and if the erythrocyte count was  $>4.69 \times 10^{12}/L$  or  $\leq 4.29 \times 10^{12}/L$ , it could reach 100%. The sensitivity and specificity of the resulting model were 92.6 and 97.0%, respectively.

**CONCLUSION:** The models proposed in this study for predicting the likelihood of developing severe AHF and the overall risk of CVCs in the acute period of TS are personalized and easy to use, allowing for the selection of optimized treatment techniques.

**Keywords:** takotsubo syndrome; risk assessment model; cardiovascular complications; risk factors.

## To cite this article:

Evdokimov DS, Feoktistova VS, Boldueva SA, Resnyanskaya ED, Plavinskiy SL. Prediction of in-hospital complications in takotsubo syndrome: prospective cohort study. *CardioSomatics*. 2024;15(1):5–18. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623576>

## ОБОСНОВАНИЕ

Синдром такоцубо (СТ), провоцируемый у большинства пациентов различными стрессорными факторами, протекает с транзиторной дисфункцией, как правило, левого желудочка (ЛЖ) и клинически и электрокардиографически напоминает острый коронарный синдром (ОКС). Заболеваемость СТ точно неизвестна, однако, по данным различных регистров, распространённость СТ среди пациентов, госпитализированных с подозрением на ОКС в США и Европе, составляет около 2%, а вот российские данные о встречаемости СТ отсутствуют [1]. Долгое время прогноз у пациентов с СТ считался благоприятным, поскольку в течение нескольких недель после дебюта заболевания наблюдалось восстановление сократительной функции ЛЖ [2, 3]. Тем не менее такие жизнеугрожающие осложнения, как острая сердечная недостаточность (ОСН), кардиогенный шок (КШ), нарушения ритма и проводимости, в острый период СТ, согласно разным источникам, описаны в 20,4–45% случаев [4], а уровень госпитальной летальности колеблется от 1 до 8,7% [4, 5]. Однако данных, касающихся факторов, предрасполагающих к развитию осложнений в остром периоде заболевания, в литературе немного, и получены преимущественно они при анализе небольших выборок пациентов [1, 2]. Принимая во внимание довольно высокий % осложнений у больных с СТ, вплоть до летального исхода в остром периоде, представляется важным определение предикторов неблагоприятного течения заболевания с целью своевременной их коррекции.

**Цель исследования** — на основании клинических и лабораторно-инструментальных данных построить модели прогноза риска развития внутригоспитальных осложнений у больных с СТ в острый период заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено проспективное когортное исследование.

### Условия проведения и продолжительность исследования

Исследование выполнено на базе клиники им. Петра Великого ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург) с января 2018 по декабрь 2022 года.

### Критерии соответствия

**Критерием включения** в исследуемую группу был верифицированный на основании международных критериев interTAK (согласительный документ ЕОК 2018 года) диагноз СТ [6], в сомнительных случаях подтверждённый результатами магнитно-резонансной томографии с контрастированием.

**Критерий не включения:** отказ от участия в исследовании.

**Критерий исключения:** в процессе исследования пациенты из него исключены не были.

### Подбор участников в группы

Все анализируемые пациенты (60 человек), среди которых было 91,7% женщин и 8,3% мужчин, были разделены на несколько подгрупп в зависимости от развития у них того или иного сердечного-сосудистого осложнения: тяжёлая ОСН (22 человека), фибрилляция предсердий (ФП) (4 человека), синкопальное состояние (11 человек), тромботическое осложнение (3 человека), тяжёлая митральная регургитация (15 человек), обструкция выходного тракта ЛЖ (4 человека), остановка кровообращения (4 человека), летальный исход (1 человек), ССО суммарно (27 человек).

### Целевые показатели исследования

#### *Основной показатель исследования*

Летальный исход, такие осложнения как ОСН (отёк легких и КШ), жизнеугрожающее нарушение ритма и проводимости (фибрилляция желудочков и желудочковая тахикардия), остановка кровообращения.

#### *Дополнительные показатели исследования*

Развитие ФП, синкопального состояния, тромботических осложнений, тяжёлой митральной регургитации, обструкции выходного тракта ЛЖ.

### Методы измерения целевых показателей

Всем пациентам проводилось обследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза жизни, анамнеза заболевания, а также физикальный осмотр.

Лабораторно-инструментальные методы исследования: электрокардиография, эхокардиография, в том числе с функцией speckle-tracking, коронаровентрикулография, кардио-гритмография с вегетативными пробами, оценка функции эндотелия методом периферической артериальной тонометрии на аппарате «Endo-PAT 2000» (Itamar Medical Ltd., Израиль).

Изучение вегетативного статуса у пациентов с СТ выполняли на основе опросника А.М. Вейна [7]. Для воспроизведения ментального стресса в лабораторных условиях проводили серию стресс-тестов [8]: ментальный стресс-тест Струпа, тест на арифметический счёт, пробу воспроизведения / возврата гнева, пробу «разговор о болезни».

Психологическое состояние и стрессоустойчивость оценивали с использованием следующих валидизированных на территории Российской Федерации психометрических тестов и опросников:

- личностный опросник Г. Айзенка в адаптации А.Г. Шмелёва (для выявления экстраверсии–интроверсии и выраженности нейротизма) [9];
- тест жизнестойкости в адаптации Д.А. Леонтьева, Е.И. Рассказовой (для оценки способности личности выдерживать стрессовую ситуацию, сохраняя внутреннюю сбалансированность и не снижая успешности деятельности) [10];

- тест на самооценку стрессоустойчивости личности Н.В. Киршева и Н.В. Рябчикова [11];
- шкала воспринимаемого стресса-10 (Perceived Stress Scale 10, PSS-10, субъективная оценка восприятия обремененности ситуации в течение предыдущего месяца жизни) [12];
- шкала психологического стресса PSM-25 Лемура–Тесье–Филлиона в адаптации Н.Е. Водопьяновой (Psychological Stress Measure-25, оценивает психологическое состояние респондента за последнюю неделю и его адаптированность к рабочим нагрузкам) [13];
- шкала тревоги Спилбергера–Ханина в адаптации Ю.Л. Ханина (для оценки выраженности реактивной и личностной тревожности) [14];
- шкала тревоги Гамильтона (для определения уровня тревоги в повседневной жизни) [15];
- госпитальные шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [14];
- шкала депрессии Бека с оценкой по субшкалам выраженности когнитивно-аффективных и соматических расстройств [14];
- шкала для оценки тяжести депрессивной симптоматики Монтомгери–Асберг (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS) [14].

Вазорегулирующая функция эндотелия оценивалась по величине индекса реактивной гиперемии при проведении пробы с использованием аппарата «Endo-PAT 2000» (Itamar Medical Ltd., Израиль). Последовательно осуществляли 3 5-минутные записи: исходного состояния, в момент прекращения тока крови на одной из рук и после восстановления тока крови. По результатам обследования оценивался индекс реактивной гиперемии – RHI, который указывал на наличие или отсутствие нарушений эндотелий-зависимой вазодилатации и характеризовал локальную (эндотелий-зависимую) реакцию системы регуляции периферического кровотока. Значение RHI  $\leq 1,67$  свидетельствовало о нарушении эндотелий-зависимой вазодилатации.

Определение вариабельности сердечного ритма (ВСР) осуществлялось с использованием аппаратно-программного диагностического комплекса «Валента» (Компания «НЕО», Россия). Регистрацию и компьютерный анализ ВСР выполняли в соответствии с принятыми стандартами. Первая запись КРГ осуществлялась в покое, затем на фоне вегетативных проб: проба с глубоким дыханием (ПГД) и активная ортостатическая проба (АОП).

Для воспроизведения ментального стресса в лабораторных условиях проводили серию стресс-тестов: ментальный стресс-тест Струпа (МТС), тест на арифметический счет (АС), проба воспроизведения / возврата гнева (ВГ), проба «разговор о болезни» (РБ).

## Этическая экспертиза

Протокол исследования соответствует положениям Хельсинкской декларации, одобрен Локальным этическим

комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (протокол № 8 от 11.11.2020). Всеми участниками подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

## Статистический анализ

### Принципы расчёта размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывали ввиду небольшой встречаемости пациентов с анализируемым заболеванием.

### Методы статистического анализа данных

Статистический анализ проводили при помощи пакета программ SPSS v. 17.0 (SPSS Inc., США). Средние величины представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD) либо в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ( $Q_1-Q_3$ ). Статистическую значимость отличий оценивали с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Для определения пороговых значений факторов и оценки их диагностической эффективности использовали ROC-кривые. Все параметры были проверены с помощью однофакторного анализа. Алгоритмы оценки риска развития СТ и осложнений построены путём медико-математического моделирования с использованием метода деревьев классификации (Chi Squared Automatic Interaction Detection, CHAID). Многофакторный анализ и построение прогностической модели осуществляли методом бинарной логистической регрессии с пошаговым включением признаков. Критерием статистической значимости получаемых результатов считали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники исследования

Обследовано 60 человек с СТ, средний возраст которых составил  $65,5 \pm 13,4$  (от 29 до 86) года, из них 55 (91,7%) человек — женского пола. В табл. 1 представлена исходная клиничко-демографическая характеристика включённых в исследование пациентов.

### Основные результаты исследования

#### Прогнозирование риска развития осложнений в остром периоде заболевания при синдроме такоцубо

Для определения факторов неблагоприятного течения СТ проводили анализ результатов всех клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования, а также данных психологического тестирования. Оценивали такие внутригоспитальные осложнения, как развитие ОШН (отёк легких и КШ), ФП, синкопальные состояния, тромботические осложнения, тяжёлая митральная регургитация, обструкция выходного тракта ЛЖ по данным

**Таблица 1.** Общая характеристика участников исследования  
**Table 1.** General characteristics of patients with TS

Показатели	Пациенты с СТ (n=60)
Женщины, n (%)	55 (91,7)
Женщины в менопаузе, n (%)	49 (81,7)
Возраст, лет	65,5±13,4
Курение, n (%)	7 (11,7)
Отягощённая по сердечно-сосудистым заболеваниям наследственность, n (%)	45 (75)
Артериальная гипертензия, n (%)	46 (76,7)
Фибрилляция / трепетание предсердий, n (%)	5 (8,3)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	3 (5,0)
Цереброваскулярные заболевания, n (%)	2 (3,3)
Сахарный диабет, n (%)	5 (8,3)
Онкологические заболевания, n (%)	7 (11,7)

Примечание. СТ — синдром такоцубо.

Note. СТ — takotsubo syndrome.

**Таблица 2.** Частота внутригоспитальных сердечно-сосудистых осложнений в острый период синдрома такоцубо

**Table 2.** Frequency of in-hospital cardiovascular complications in the acute period of TS

Осложнение	Число пациентов, n (%)
Острая сердечная недостаточность (отёк легких, кардиогенный шок), n (%)	26 (43,3)
Синкопальное состояние / гипотензия, n (%)	11 (18,3)
Фибрилляция предсердий, n (%)	4 (6,7)
Брадиаритмии, n (%)	1 (1,7)
Митральная регургитация 3–4-й ст., n (%)	15 (25)
Обструкция выходного тракта левого желудочка, n (%)	4 (6,7)
Тромботические осложнения, n (%)	3 (5,0)
Остановка кровообращения, n (%)	4 (6,7)
Летальный исход, n (%)	1 (1,7)

эхокардиографии, жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости, остановка кровообращения, летальный исход, а также суммарный риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО; табл. 2). Таким образом, анализировали все случившиеся за время госпитализации осложнения.

Большинство пациентов получали диуретики, β-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/сартаны, статины, по показаниям — левосимендан, инотропы, антикоагулянты. Влияния препаратов на риск внутригоспитальных осложнений зафиксировано не было.

### Прогноз развития острой сердечной недостаточности в остром периоде синдрома такоцубо

При построении ROC-кривых и выполнении однофакторного анализа предикторами развития ОСН у пациентов с СТ в первые 14 дней заболевания выступили число лейкоцитов, нейтрофилов в периферической крови и отношение содержания нейтрофилов / лимфоцитов (NLR), значение индекса реактивной гиперемии (Reactive Hyperaemia Index, RHI) в покое, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по эхокардиограмме и продолжительность корригированного интервала QT (QTc) по электрокардиограмме при поступлении, а также баллы субшкалы депрессии по опроснику HADS и физический тип триггера СТ. Примечательно, что из всех перечисленных параметров 100% специфичностью обладал фактор NLR, но с чувствительностью лишь 48,1%. Наибольшая чувствительность (71,4%) зарегистрирована у RHI (специфичность 77,4%; табл. 3). По данным однофакторного анализа, эндотелиальная дисфункция (ЭД) с RHI в покое ≤1,43 увеличивала относительный риск возникновения ОСН в остром периоде СТ в 4,1 раза, превышение 11 баллов по шкале HADS (депрессия) — в 3,4 раза, число лейкоцитов >10,7×10<sup>9</sup>/л — в 3,2 раза; остальные факторы имели меньшее влияние (см. табл. 3).

На основе логистического регрессионного анализа была построена модель, позволяющая оценить риск развития ОСН (отёк легких, КШ) по комплексу прогностически значимых параметров. Вероятность (Y2) развития ОСН может быть рассчитана по следующей формуле:

$$Y2 = 39,5 - 0,54 \times X1 - 0,04 \times X2 - 0,87 \times X3,$$

где X1 — число лейкоцитов (×10<sup>9</sup>/л), X2 — продолжительность корригированного интервала QTc, X3 — балл по шкале HADS (депрессия).

Отношение правдоподобия (LR) модели составило 26,0 (p < 0,0001), пороговое значение Y2=2,72, чувствительность модели — 90,9%, специфичность — 85,2% (OR=34,5).

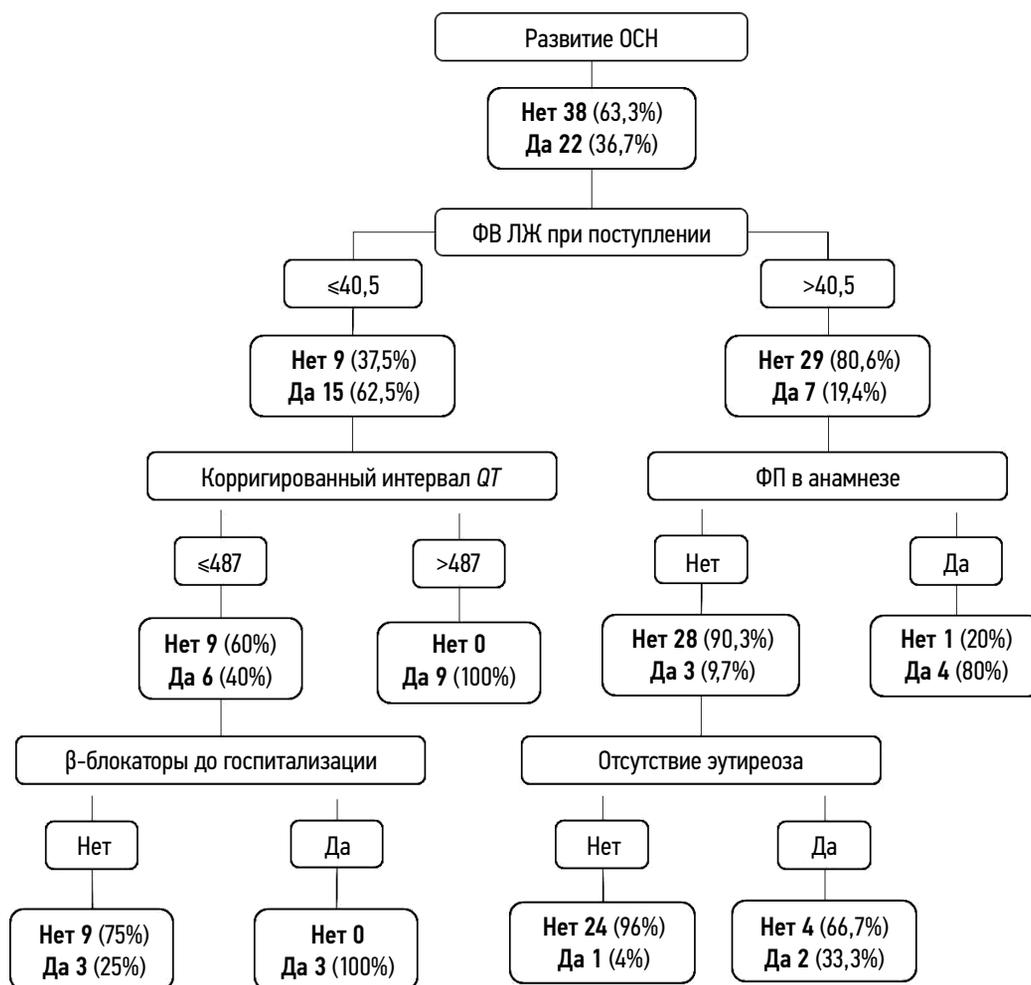
При математическом моделировании методом CHAID риска ОСН (отёк легких и КШ) (рис. 1) ведущим прогностическим параметром оказалась ФВ ЛЖ при поступлении. При ФВ ЛЖ ≤40,5% вероятность возникновения ОСН у пациентов с СТ в остром периоде заболевания составляла 62,5%, а в случае одновременно наблюдаемого удлинения интервала QTc >487 мс по данным электрокардиографии достигала 100%. Если интервал QTc <487 мс и ФВ ЛЖ ≤40,5%, то далее определяющим является факт приёма β-блокаторов до развития СТ, и в случае их приёма риск ОСН составил 100%. При ФВ ЛЖ у больного с СТ при поступлении в стационар >40,5% вероятность возникновения ОСН равна 19,4%, однако если в анамнезе у пациента имеется ФП, то риск ОСН возрастает до 80%. В случае, если больной не имеет в анамнезе ФП, но у него есть нарушение зутиреодного статуса (гипо- или гипертиреоз), вероятность развития ОСН — 33,3% (рис. 1). Чувствительность полученной модели оказалась равной

**Таблица 3.** Риск развития внутригоспитальных осложнений (ROC-анализ, однофакторный анализ)  
**Table 3.** Risk of developing in-hospital complications (ROC analysis, univariate analysis)

Фактор	Однофакторный анализ			ROC-анализ				
	Пороговое значение	Относительный риск	<i>p</i>	Площадь под кривой (AUC)	Чувствительность	Специфичность	95% Доверительный интервал (ДИ)	<i>p</i>
<b>Острая сердечная недостаточность (отёк легких и КШ)</b>								
Физический триггер СТ	+	1,8	0,03	–	–	–	–	–
HADS (депрессия), баллы	>11	3,4	0,02	0,71	63,6	77,8	0,54–0,85	0,02
QTc при поступлении, мс	>489	2,1	0,03	0,66	45,4	81,6	0,53–0,78	0,03
ФВ ЛЖ при поступлении, %	≤40,5	1,3	<0,001	0,68	68,2	76,3	0,55–0,80	0,02
RHI в покое (7–14 дней)	≤1,43	4,1	0,01	0,71	71,4	77,4	0,55–0,83	0,02
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	>10,7	3,2	<0,001	0,77	68,2	81,6	0,65–0,87	0,0001
Нейтрофилы, абс., ×10 <sup>9</sup> /л	>7,93	2,8	0,002	0,75	63,6	81,6	0,62–0,85	0,0004
NLR, %	>7,99	2,8	0,003	0,76	48,1	100,0	0,63–0,86	0,0001
<b>Суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений</b>								
Физический триггер СТ	+	2,3	0,002	–	–	–	–	–
Шкала Бека (когнитивная субшкала), баллы	>7	3,2	0,004	0,76	46,7	91,3	0,59–0,88	0,001
Шкала Бека (суммарно), баллы	>16	3,7	<0,001	0,74	53,33	91,3	0,57–0,87	0,007
QTc при поступлении, мс	>489	2,3	0,002	0,69	48,1	87,9	0,56–0,81	0,005
ФВ ЛЖ при поступлении, %	≤41	2,2	0,006	0,67	63,0	72,7	0,53–0,78	0,02
Глюкоза, ммоль/л	>7,39	2,1	0,01	0,65	48,1	84,8	0,51–0,77	0,04
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	>10,7	4,1	<0,001	0,84	70,4	90,9	0,72–0,92	<0,0001
Нейтрофилы, абс., ×10 <sup>9</sup> /л	>7,93	3,7	<0,001	0,81	66,7	90,9	0,69–0,90	<0,0001
NLR, %	>7,99	3,1	<0,001	0,76	48,1	100,0	0,63–0,86	0,0001

*Примечание.* КШ — кардиогенный шок, СТ — синдром такоцубо, HADS — госпитальные шкалы тревоги и депрессии, QTc — скорректированный интервал QT, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, RHI — индекс реактивной гиперемии, NLR — отношение нейтрофилов / лимфоцитов.

*Note.* ST — takotsubo syndrome, HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale, QTc — corrected QT interval, ФВ ЛЖ — left ventricular ejection fraction, RHI — reactive hyperemia index, NLR — neutrophil / lymphocyte ratio.



**Рис. 1.** Интегральная модель риска развития острой сердечной недостаточности у больных с синдромом такоцубо в первые 14 дней заболевания.

*Примечание.* ОСН — острая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий.

**Fig. 1.** Integral model of the risk of developing acute heart failure in patients with Takotsubo syndrome in the first 14 days of the disease.

*Note.* OCH — acute heart failure, ФВ ЛЖ — left ventricular ejection fraction, ФП — atrial fibrillation.

72,7%, специфичность — 97,4%. Общая доля верно предсказанных наблюдений составила 88,3%.

По остальным осложнениям при выполнении статистического анализа не удалось выявить ключевых параметров, которые прогнозировали бы вероятность развития того или иного ССО, представленного в табл. 2, вероятно, из-за небольшого числа пациентов, у которых произошли эти события. Именно поэтому мы посчитали целесообразным проанализировать суммарный риск неблагоприятных внутригоспитальных ССО у пациентов с СТ в остром периоде заболевания.

#### **Прогноз суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений в остром периоде синдрома такоцубо**

При ROC-анализе чувствительность всех установленных факторов суммарного риска ССО у больных с СТ в первые 14 дней заболевания оказалась невысокой (см. табл. 3). Однако специфичность у таких параметров, как балл по шкале депрессии Бека (>7 баллов по субшкале соматизации и >16 баллов по шкале суммарно), число лейкоцитов

(>10,7×10<sup>9</sup>/л), абсолютное число нейтрофилов (>7,93×10<sup>9</sup>/л) в периферической крови и NLR (>7,99), была выше 90% (см. табл. 3). Эти же показатели, по данным однофакторного анализа, показали и самый высокий относительный риск развития ССО в раннем периоде СТ (см. табл. 3).

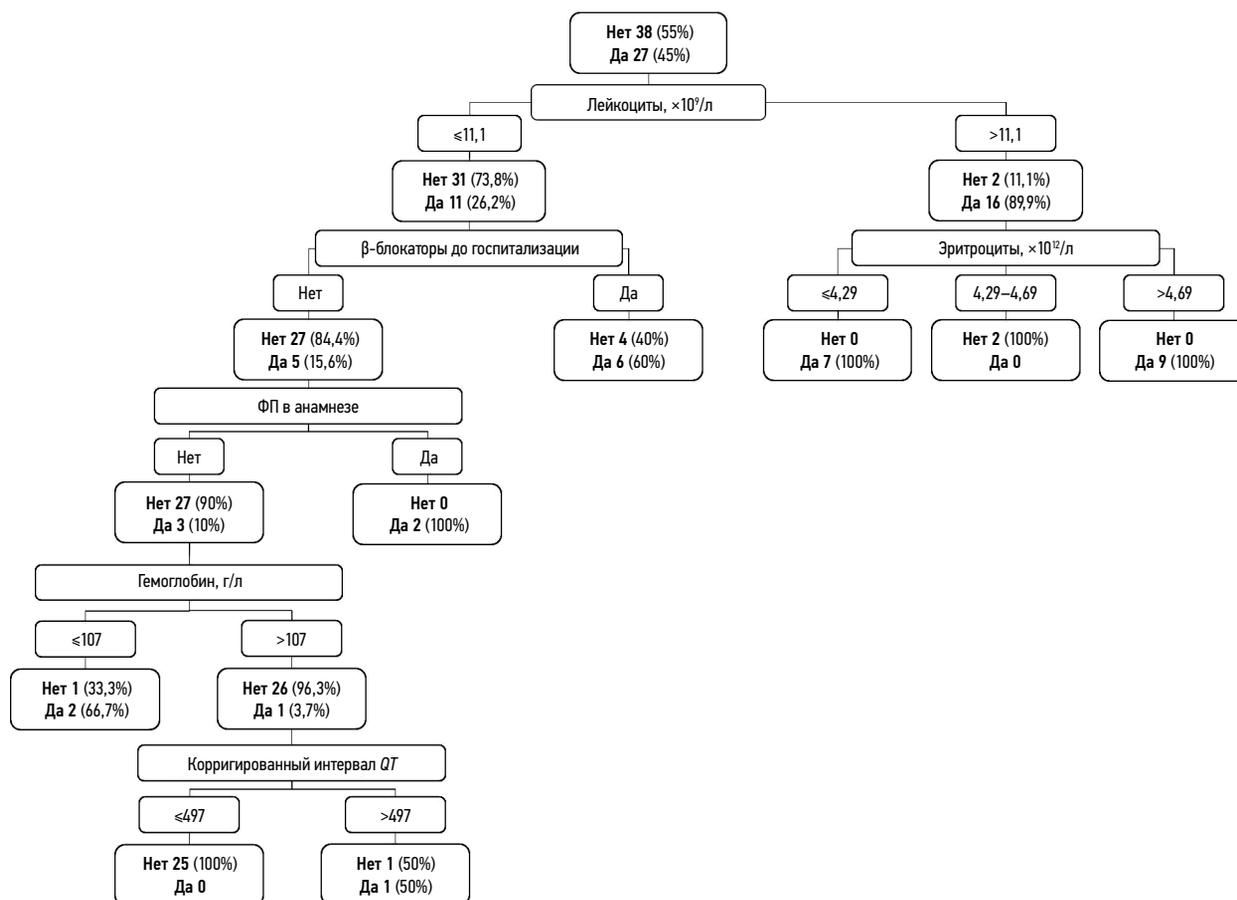
На основе логистического регрессионного анализа была построена модель, позволяющая оценить суммарный риск ССО по комплексу прогностически значимых параметров. Вероятность (Y3) развития ССО может быть рассчитана по следующей формуле:

$$Y3 = -24,95 + 0,53 \times X1 + 0,04 \times X2,$$

где X1 — число нейтрофилов ×10<sup>9</sup>/л, X2 — продолжительность корригированного интервала QTс.

Отношение правдоподобия (LR) модели составило 28,4 (p < 0,0001), пороговое значение Y3 = -2,28; чувствительность модели — 77,8%; специфичность — 84,8% (OR = 15,2).

При построении интегральной модели прогноза развития ССО методом CHAID число лейкоцитов в периферической крови выступило ведущим фактором возникновения неблагоприятных событий у больных с



**Рис. 2.** Интегральная модель риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с синдромом такоцубо в первые 14 дней заболевания.

*Примечание.* ФП — фибрилляция предсердий.

**Fig. 2.** Integral model of the risk of developing cardiovascular complications in patients with Takotsubo syndrome in the first 14 days of the disease.

*Note.* ФП — atrial fibrillation.

СТ в остром периоде заболевания (рис. 2). При числе лейкоцитов  $>11,1 \times 10^9/\text{л}$  риск ССО у пациентов с СТ возрастал до 89,9%, а при условии значения показателя числа эритроцитов  $>4,69 \times 10^{12}/\text{л}$  или ниже  $\leq 4,29 \times 10^{12}/\text{л}$  мог достигать 100%. При числе лейкоцитов  $\leq 11,1 \times 10^9/\text{л}$  вероятность развития ССО равна 28,2%, однако риск ССО увеличивается до 60%, если пациент до возникновения СТ принимал  $\beta$ -блокаторы. В случае значения числа лейкоцитов  $\leq 11,1 \times 10^9/\text{л}$  и отсутствия факта приёма  $\beta$ -блокаторов, но наличия ФП в анамнезе, риск ССО также равен 100%. Если ФП в анамнезе нет, то вероятность ССО зависит от концентрации гемоглобина: при значении  $\leq 107$  г/л риск ССО составил 66,7%. Если концентрация гемоглобина  $>107$  г/л, то вероятность развития ССО определяет продолжительность QTc при поступлении в стационар: при значении  $>487$  мс риск развития осложнений достигал 50% (см. рис. 2). Чувствительность полученной модели составила 92,6%, специфичность — 97,0%. Общая доля верно предсказанных наблюдений составила 95,0%.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

По данным однофакторного и многофакторного анализа, а также при помощи метода CHAID нам удалось построить модели прогнозирования развития таких внутригоспитальных осложнений при СТ, как ОСН (отёк легких, КШ) и суммарного риска ССО. В полученных моделях прогнозирования используются результаты лабораторно-инструментальных методов обследования, анамнестические сведения и балл по шкале HADS (депрессия).

### Интерпретация результатов исследования

До недавнего времени СТ считался достаточно доброкачественным заболеванием как в раннем, так и в отдалённом периоде заболевания. Однако внутригоспитальные осложнения в остром периоде СТ в большинстве случаев являются жизнеугрожающими, и их частота, согласно данным литературы, колеблется в широком диапазоне [4]. Следует отметить, что в настоящее время описан ряд факторов, которые влияют на краткосрочный прогноз СТ, но,

как указано выше, таких работ немного, и выполнены они на небольших выборках [16–18].

По результатам нашего исследования прогностическими факторами оказались физический триггер, низкая ФВ ЛЖ при поступлении в стационар, удлинённый интервал  $QTc$  по итогам электрокардиографии, ФП в анамнезе и *de novo*, факт приёма  $\beta$ -блокаторов до дебюта заболевания, нейтрофильный лейкоцитоз и высокое NLR (см. табл. 2). Полученные данные согласуются с результатами ранее опубликованных работ зарубежных коллег [1, 16, 18].

Вместе с тем в настоящем исследовании впервые была установлена роль показателей ЭД (RHI) в прогнозировании вероятности развития осложнений. Риск развития ОЧН повышается в 4,1 раза при  $RHI \leq 1,43$ . Данных о прогностической роли ЭД в остром периоде СТ крайне мало. Однако, поскольку ЭД рассматривается как один из ведущих патогенетических механизмов развития СТ, представляется логичным влияние ЭД на прогноз заболевания. Так, в работе R. Carbonara и соавт. у больных с СТ показатель FMD (Flow Mediated Dilatation), отражающий наличие ЭД, имел обратную связь с уровнем тропонина I при поступлении и длительностью госпитализации [19]. По сведениям В.В. Lima и соавт., риск серьёзных сердечно-сосудистых событий выше у тех больных со стабильной ишемической болезнью сердца, у которых в ответ на экспериментальный психологический стресс возникает ЭД по данным FMD [20]. Как известно, именно стресс является причиной развития СТ.

В своей работе мы постарались всесторонне оценить значение прогностических факторов ССО, поэтому был проведён не только однофакторный анализ показателей, влияющих на течение острого периода заболевания, но и впервые построены модели прогнозирования возникновения внутригоспитальных ССО при СТ методом бинарной логистической регрессии и CHAID, позволяющие с высокой точностью предсказать их развитие.

В отношении риска развития ОЧН независимым предикторами осложнения при многофакторном анализе оказались наличие депрессии по опроснику HADS (чувствительность — 63,6%, специфичность — 77,8%), лейкоцитоз (чувствительность — 68,2%, специфичность — 81,6%), удлинение интервала  $QTc$  (чувствительность — 45,4%, специфичность — 81,6%), а при интегральном моделировании — низкая ФВ ЛЖ, удлинённый интервал  $QTc$  при поступлении, наличие ФП в анамнезе, отсутствие эутиреоидного статуса, а также факт приёма  $\beta$ -блокаторов до возникновения заболевания (чувствительность модели — 88,3%).

Влияние тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с СТ на риск развития ОЧН неслучайно. По мнению F. Oliveri и соавт. (2020), существует устойчивая патофизиологическая взаимосвязь между тревожностью, воспалением, повышением симпатической активности и СТ. Согласно данным этих авторов, пациенты с СТ и психическими

расстройствами в анамнезе в большей степени подвержены риску развития внутрибольничных осложнений [21].

Системная воспалительная реакция (СВР) наблюдается у большей части пациентов с СТ и заключается в увеличении числа лейкоцитов, нейтрофилов, повышении концентрации С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов, причём выраженность СВР ассоциируется с более значительным повреждением миокарда и неблагоприятным исходом в остром периоде [4, 22]. При этом нейтрофилы являются первыми клетками, которые обнаруживают в повреждённой ткани миокарда у больных с СТ [23], что позволяет рассматривать их в качестве показателя, отражающего выраженность поражения миокарда. Кроме того, сама по себе симпатическая активация вызывает избыток катехоламинов, которые потенцируют СВР и влияют на число нейтрофилов, привлекаемых в зону воспаления [16]. Интересно, что показатель NLR имел неблагоприятное прогностическое значение и у больных с инфекцией COVID-19, по-видимому, отражая выраженность СВР [24].

Удлинение интервала  $QTc$  является частым электрокардиографическим признаком при СТ, однако механизм, приводящий к его увеличению, до сих пор не ясен [25]. F. Oliveri и соавт. (2020) высказывают предположение, что удлинение  $QTc$  обусловлено прямым действием цитокинов, которые привлекаются в зону воспаления миокарда у больных с СТ, на ионные каналы кардиомиоцитов. В своём исследовании T.F. Imran и соавт. показали, что пациенты с СТ и удлинённым интервалом  $QTc$  с большей вероятностью будут интубированы, у них скорее возникнут КШ, желудочковые аритмии и случится остановка кровообращения, чем у пациентов с нормальным интервалом  $QT$  [26].

ФП в анамнезе служит предиктором ОЧН у больных СТ, и этот факт вызывает меньше всего вопросов, поскольку ФП напрямую связана с ухудшением гемодинамики. Согласно сведениям I. El-Battrawy и соавт., у больных с СТ и ФП при поступлении чаще развивался КШ и требовались неотложные лечебные мероприятия, включая установку внутриаортального баллонного насоса, чаще регистрировали внутрибольничную смертность по сравнению с пациентами без ФП [27].

Влияние гипо- и гипертиреоза на прогноз СТ в ранний период заболевания в настоящем исследовании показано впервые. Однако в литературе имеется ряд публикаций, рассматривающих патологию щитовидной железы как фактор, который предрасполагает к развитию СТ. Обнаружена связь между значениями общего Т3 при поступлении и уровнем кортизола в крови, а также ФВ ЛЖ и систолическим артериальным давлением [28]. Объяснение этому факту находят в способности гормонов увеличивать экспрессию  $\beta$ -адренорецепторов в кардиомиоцитах, тем самым повышая чувствительность миокарда к катехоламинам и усиливая их положительный ино- и хронотропный эффект [29]. Следовательно, избыток тиреоидных гормонов может потенцировать эффекты катехоламинов в ткани миокарда во время стрессового события и приводить к

его оглушению (длительной дисфункции миокарда после кратковременного эпизода тяжёлой ишемии с постепенным восстановлением сократительной активности) [29]. При этом не только гипер-, но и гипотиреоз оказывает влияние на развитие СТ. Так, по данным D.M. Zoltowska и соавт., из 19 713 пациентов с СТ общенациональной базы США у 3272 был диагностирован гипотиреоз [30]. Известно также, что у пациентов как с субклиническим, так и с явным гипотиреозом при интракоронарных вмешательствах наблюдается снижение коронарного резерва кровотока, причём степень микрососудистой дисфункции обратно пропорциональна концентрации тиреотропного гормона [31, 32].

Как предиктор неблагоприятного течения острого периода СТ обращает на себя внимание факт приёма  $\beta$ -адреноблокаторов (БАБ). Казалось бы, поскольку гиперактивация симпатической нервной системы и избыток катехоламинов лежат в основе патогенеза СТ, БАБ должны предотвращать или, по крайней мере, снижать риск ССО, противодействуя эффекту катехоламинов [33]. Однако, как показывает практика, приём БАБ до развития заболевания не оказывает положительного влияния течение острого периода СТ [33], а по некоторым данным, наоборот, повышает риск развития ОН, КШ, желудочковой тахикардии, полной атриовентрикулярной блокады, тромбоэмболий, разрыва миокарда и летального исхода [34]. Согласно данным A. Torf и соавт., предварительное лечение БАБ связано 4–5-кратным повышением риска ССО в период госпитализации [17]. Вероятно, этот эффект БАБ обусловлен увеличением числа  $\beta$ -адренорецепторов в сердце в ответ на их блокаду с одной стороны и повышением чувствительности незаблокированных  $\beta$ -адренорецепторов к катехоламинам — с другой, в связи с чем эффект внезапного всплеска катехоламинов на фоне приёма БАБ оказывается более выраженным [35].

В отношении прогноза суммарного риска развития всех анализируемых ССО, по нашим данным, у пациентов с СТ в первые 14 дней заболевания высокая прогностическая ценность выявлена для числа лейкоцитов, нейтрофилов, эритроцитов, концентрации гемоглобина в крови при поступлении в стационар, длины интервала QTc, факта приёма БАБ до развития заболевания и ФП в анамнезе. О патогенетической роли в развитии осложнений большинства факторов сказано выше, за исключением таких,

как число эритроцитов и концентрация гемоглобина. Следует отметить, что в литературе эти факторы практически не рассматриваются в качестве прогностических. Только недавно были опубликованы данные A. Braschi и соавт., согласно которым концентрация гемоглобина при поступлении  $<13$  г/дл у мужчин и  $<12$  г/дл у женщин с СТ была в значительной степени ассоциирована с развитием серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [36]. В работе A. Hinojos и соавт. (2018) установлено, что анемия связана с более высокими показателями внутрибольничной летальности и более низким значением ФВ ЛЖ у пациентов с СТ. Авторы объясняют такую взаимосвязь тем, что при анемии снижается вязкость крови, расширяются артериальные и венозные сосуды, увеличивается преднагрузка на ЛЖ, что в конечном итоге приводит к дилатации ЛЖ [37]. Прогностическое значение повышенного числа эритроцитов, вероятно, можно объяснить сгущением крови и нарушениями микроциркуляции.

### Ограничения исследования

Ограничением исследования является отсутствие предварительного расчёта размера выборки, небольшое число пациентов и, соответственно, малое число случаев развития внутригоспитальных осложнений, что, вероятно, отразилось на полученных моделях прогнозирования. Формирование регистра больных с СТ позволило бы более точно определить факторы риска развития внутригоспитальных осложнений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Констатация прогностических факторов, которые позволяют стратифицировать риск развития внутригоспитальных осложнений, даёт возможность проводить своевременную их коррекцию и оптимизировать тактику лечения. Предлагаемые в нашей работе модели прогнозирования вероятности развития тяжёлой ОН и суммарного риска ССО в остром периоде СТ персонализированы и просты в использовании. Практически все перечисленные предикторы доступны для анализа в любом стационаре, а значит могут быть использованы в реальной клинической практике для прогнозирования вероятности развития внутригоспитальных осложнений у больных с СТ в острый период заболевания.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Д.С. Евдокимов — сбор и обработка материалов, написание текста статьи, обзор литературы; В.С. Феоктистова — анализ полученных данных, написание текста статьи; С.А. Болдуева — концепция и дизайн исследования, написание текста статьи; Е.Д. Реснянская — сбор и обработка материалов, оформление статьи; С.Л. Плавинский — статистический анализ данных, написание текста статьи.

**Источник финансирования.** Не указан.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author's contribution.** D.S. Evdokimov — collection and processing of materials, writing the text, literature review; S.A. Boldueva — the concept and design of the study, writing the text; V.S. Feoktistova — analysis of the received data, writing the text; E.D. Resnyanskaya — collection and processing of materials, preparation of the article; S.L. Plavinsky — statistical data analysis, writing the text.

**Funding source.** Not specified.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Суспицына И.Н., Сукманова И.А. Синдром такоцубо. Клинико-патогенетические аспекты. Основы диагностики и лечения // Кардиология. 2020. Т. 60, № 2. С. 96–103. EDN: FTHXVU doi: 10.18087/cardio.2020.2.n521
2. Stiermaier T., Moeller C., Oehler K., et al. Long-term excess mortality in takotsubo cardiomyopathy: predictors, causes and clinical consequences // Eur J Heart Fail. 2016. Vol. 18, N 6. P. 650–656. doi: 10.1002/ejhf.494
3. Eitel I., von Knobelsdorff-Brenkenhoff F., Bernhardt P., et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy // JAMA. 2011. Vol. 306, N 3. P. 277–286. doi: 10.1001/jama.2011.992
4. Болдуева С.А., Евдокимов Д.С. Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: клиническая картина, алгоритм диагностики, лечение, прогноз. Часть II // Российский кардиологический журнал. 2022. Т. 27, № 3S. С. 4994. EDN: BVVIKY doi: 10.15829/1560-4071-2022-4994
5. 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. Т. 14, № 4. С. 598–604. EDN: UZSMUL doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-598-604
6. Болдуева С.А., Евдокимов Д.С. Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: понятие, эпидемиология, патогенез. Часть I // Российский кардиологический журнал. 2022. Т. 27, № 3S. С. 4993. EDN: BQQYSD doi: 10.15829/1560-4071-2022-4993
7. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В., и др. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / под ред. В.Л. Голубева. Москва: МИА, 2000. EDN: QLWDYN
8. Алексеева Д.Ю., Цуринова Е.А., Солнцев В.Н., и др. Роль ментальных проб при обследовании больных с желудочковой аритмией // Трансляционная медицина. 2016. Т. 3, № 2. С. 6–16. EDN: XBNQPH doi: 10.18705/2311-4495-2016-3-2-6-16
9. Римский Р., Римская С. Альманах психологических тестов. Москва: КСП, 1995.
10. Леонтьев Д.А., Рассказова Е.И. Тест жизнестойкости. Москва: Смысл, 2006.
11. Киршев Н.В., Рябчиков Н.В. Психология личности: тесты, опросники, методики. Москва: Геликон, 1995.
12. Абабков В.А., Барышникова К., Воронцова-Венгер О.В., и др. Валидизация русскоязычной версии опросника «Шкала вос-  
принимаемого стресса-10» // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2016. Т. 16, № 2. С. 6–15. EDN: UALWVL doi: 10.21638/11701/spbu16.2016.202
13. Сорокин М.Ю., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., и др. Популяционное исследование психического здоровья медработников России: факторы дистресса, ассоциированного с пандемией COVID-19 // Социальная и клиническая психиатрия. 2021. Т. 31, № 1. С. 49–58. EDN: IPJVKS
14. Люсов В.А., Волов Н.А., Лебедева А.Ю., и др. Методы диагностики тревожно-депрессивных расстройств у больных острым инфарктом миокарда // Российский кардиологический журнал. 2010. Т. 15, № 1. С. 77–81. EDN: KZUYMX
15. Щербатых Ю.В. Методики диагностики тревоги и тревожности – сравнительная оценка // Вестник по педагогике и психологии Южной Сибири. 2021. № 2. С. 85–104. EDN: THZFUA doi: 10.24412/2303-9744-2021-2-85-104
16. Zweiker D., Pogran E., Gargiulo L., et al. Neutrophile-Lymphocyte Ratio and Outcome in Takotsubo Syndrome // Biology (Basel). 2022. Vol. 11, N 8. P. 1154. doi: 10.3390/biology11081154
17. Topf A., Mirna M., Dienhart C., et al. Pretreatment with Betablockers, a Potential Predictor of Adverse Cardiovascular Events in Takotsubo Syndrome // Biomedicines. 2022. Vol. 10, N 2. P. 464. doi: 10.3390/biomedicines10020464
18. Shaikh N., Sardar M., Jacob A., et al. Possible predictive factors for recovery of left ventricular systolic function in Takotsubo cardiomyopathy // Intractable Rare Dis Res. 2018. Vol. 7, N 2. P. 100–105. doi: 10.5582/irdr.2018.01042
19. Carbonara R., Giardinelli F., Pepe M., et al. Correlation between endothelial dysfunction and myocardial damage in acute phase of Tako-Tsubo cardiomyopathy: brachial flow mediated dilation as a potential marker for assessment of patient with Tako-Tsubo // Heart Vessels. 2018. Vol. 33, N 3. P. 291–298. doi: 10.1007/s00380-017-1062-8
20. Lima B.B., Hammadah M., Kim J.H., et al. Association of Transient Endothelial Dysfunction Induced by Mental Stress With Major Adverse Cardiovascular Events in Men and Women With Coronary Artery Disease // JAMA Cardiol. 2019. Vol. 4, N 10. P. 988–996. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3252
21. Oliveri F., Goud H.K., Mohammed L., et al. Role of Depression and Anxiety Disorders in Takotsubo Syndrome: The Psychiatric Side of Broken Heart // Cureus. 2020. Vol. 12, N 9. P. e10400. doi: 10.7759/cureus.10400
22. Rawish E., Stiermaier T., Santoro F., et al. Current Knowledge and Future Challenges in Takotsubo Syndrome: Part 1–Pathophysiology

and Diagnosis // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, N 3. P. 479. doi: 10.3390/jcm10030479

23. Shen X.H., Chen Q., Shi Y., Li H.W. Association of neutrophil/lymphocyte ratio with long-term mortality after ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention // *Chin Med J (Engl)*. 2010. Vol. 123, N 23. P. 3438–3443.

24. Болдуева С.А., Евдокимов Д.С., Евдокимова Л.С., и др. Новые предикторы летального исхода у пациентов с вирусной инфекцией COVID-19 // *Профилактическая медицина*. 2021. Т. 24, № 9. С. 79–84. EDN: QDJZFE doi: 10.17116/profmed20212409179

25. Santoro F., Brunetti N.D., Tarantino N., et al. Dynamic changes of QTc interval and prognostic significance in takotsubo (stress) cardiomyopathy // *Clin Cardiol*. 2017. Vol. 40, N 11. P. 1116–1122. doi: 10.1002/clc.22798

26. Imran T.F., Rahman I., Dikdan S., et al. QT Prolongation and Clinical Outcomes in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy // *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016. Vol. 39, N 6. P. 607–611. doi: 10.1111/pace.12864

27. El-Battrawy I., Cammann V.L., Kato K., et al. Impact of Atrial Fibrillation on Outcome in Takotsubo Syndrome: Data From the International Takotsubo Registry // *J Am Heart Assoc*. 2021. Vol. 10, N 15. P. e014059. doi: 10.1161/JAHA.119.014059

28. Lee S.J., Kang J.G., Ryu O.H., et al. The relationship of thyroid hormone status with myocardial function in stress cardiomyopathy // *Eur J Endocrinol*. 2009. Vol. 160, N 5. P. 799–806. doi: 10.1530/EJE-08-0808

29. Aweimer A., El-Battrawy I., Akin I., et al. Abnormal thyroid function is common in takotsubo syndrome and depends on two distinct mechanisms: results of a multicentre observational study // *J Intern Med*. 2021. Vol. 289, N 5. P. 675–687. doi: 10.1111/joim.13189

30. Zoltowska D.M., Agrawal Y., Patria S., et al. Association Between Hypothyroidism and Takotsubo Cardiomyopathy: Analysis of Nationwide Inpatient Sample Database // *Rev Recent Clin Trials*. 2018. Vol. 13, N 3. P. 222–225. doi: 10.2174/1574887113666180402144600

31. Baycan S., Erdogan D., Caliskan M., et al. Coronary flow reserve is impaired in subclinical hypothyroidism // *Clin Cardiol*. 2007. Vol. 30, N 11. P. 562–566. doi: 10.1002/clc.20132

32. Ofiaz H., Kurt R., Sen F., et al. Coronary flow reserve after L-thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis patients with subclinical and overt hypothyroidism // *Endocrine*. 2007. Vol. 32, N 3. P. 264–270. doi: 10.1007/s12020-008-9037-2

33. Lu X., Li P., Teng C., et al. Prognostic factors of Takotsubo cardiomyopathy: a systematic review // *ESC Heart Fail*. 2021. Vol. 8, N 5. P. 3663–3689. doi: 10.1002/ehf2.13531

34. Kato K., Sakai Y., Ishibashi I., et al. Predictors of in-hospital cardiac complications in patients with Takotsubo syndrome // *Heart Vessels*. 2018. Vol. 33, N 10. P. 1214–1219. doi: 10.1007/s00380-018-1172-y

35. Palla A.R., Dande A.S., Petrini J., et al. Pretreatment with low-dose  $\beta$ -adrenergic antagonist therapy does not affect severity of Takotsubo cardiomyopathy // *Clin Cardiol*. 2012. Vol. 35, N 8. P. 478–481. doi: 10.1002/clc.21983

36. Braschi A., Frasheri A., Lombardo R.M., et al. Erythrocyte Indices in Patients With Takotsubo Syndrome // *Crit Pathw Cardiol*. 2023. Vol. 22, N 1. P. 31–39. doi: 10.1097/HPC.0000000000000311

37. Hinojos A., Vanhecke T.E., Manning S. Observed Clinical, Laboratory, and Echocardiographic Parameters in Takotsubo Syndrome Patients with Mortality and Decreased Ejection Fraction During Initial Hospital Admission // *Spartan Med Res J*. 2018. Vol. 3, N. 2. P. 6941. doi: 10.51894/001c.6941

## REFERENCES

1. Suspitsyna IN, Sukmanova IA. Takotsubo syndrome. Clinical and pathogenetic aspects. Basics of diagnosis and treatment. *Kardiologija*. 2020;60(2):96–103. EDN: FTHXVU doi: 10.18087/cardio.2020.2.n521

2. Stiermaier T, Moeller C, Oehler K, et al. Long-term excess mortality in takotsubo cardiomyopathy: predictors, causes and clinical consequences. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):650–656. doi: 10.1002/ejhf.494

3. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, 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

4. Boldueva SA, Evdokimov DS. Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: clinical performance, diagnostic algorithm, treatment, prognosis. Part II. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):4994. EDN: BVVIKY doi: 10.15829/1560-4071-2022-4994

5. Shilova AS, Shmotkina AO, Yafarova AA, Gilyarov MYu. Takotsubo Syndrome: Contemporary Views on the Pathogenesis, Prevalence and Prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(4):598–604. EDN: UZSMUL doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-598-604

6. Boldueva SA, Evdokimov DS. Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: concept, epidemiology, pathogenesis. Part I. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):4993. EDN: BQQYSD doi: 10.15829/1560-4071-2022-4993

7. Wayne AM, Voznesenskaya TG, Vorobyova OV, et al. *Autonomic disorders: Clinic, treatment, diagnosis*. Moscow: MIA; 2000. (In Russ.) EDN: QLWDYN

8. Alekseeva DYu, Tsurinova EA, Solntsev VN, Mamontov OV, Treshkur TV. The role of the mental stress-tests examination of patients with ventricular arrhythmia. *Translyatsionnaya medicina*. 2016;3(2):6–16. EDN: XBHQPH doi: 10.18705/2311-4495-2016-3-2-6-16

9. Rimsky R, Rimskaya S. *Almanac of psychological tests*. Moscow: KSP; 1995. (In Russ.)

10. Leontyev DA, Rasskazova EI. *Vitality test*. Moscow: Smysl; 2006. (In Russ.)

11. Kirshev NV, Ryabchikov NV. *Personality psychology: tests, questionnaires, methods*. Moscow: Helikon; 1995. (In Russ.)

12. Ababkov VA, Barisnikov K, Vorontzova-Wenger OV, et al. Validation of the russian version of the questionnaire "scale of perceived stress-10". *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2016;16(2):6–15. EDN: UALWVL doi: 10.21638/11701/spbu16.2016.202

13. Sorokin MYu, Kasyanov ED, Rukavishnikov GV, et al. A population study of mental health in russian medical workers: factors of distress associated with covid-19 pandemic. *Social and Clinical Psychiatry*. 2021;31(1):49–58. EDN: IPJVKS

14. Luson VA, Volov NA, Lebedeva AYu, et al. Anxiety and depression diagnostic methods in patients with acute myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2010;1:77–81. EDN: KZUYMX

15. Shcherbatykh YuV. Comparative assessment of methods for diagnosing anxiety. *Vestnik po pedagogike i psihologii Juzhnoj Sibiri*. 2021;2:85–104. EDN: THZFUA doi: 10.24412/2303-9744-2021-2-85-104

16. Zweiker D, Pogran E, Gargiulo L, et al. Neutrophile-Lymphocyte Ratio and Outcome in Takotsubo Syndrome. *Biology (Basel)*. 2022;11(8):1154. doi: 10.3390/biology11081154

17. Topf A, Mirna M, Dienhart C, et al. Pretreatment with Betablockers, a Potential Predictor of Adverse Cardiovascular Events in Takotsubo Syndrome. *Biomedicines*. 2022;10(2):464. doi: 10.3390/biomedicines10020464
18. Shaikh N, Sardar M, Jacob A, et al. Possible predictive factors for recovery of left ventricular systolic function in Takotsubo cardiomyopathy. *Intractable Rare Dis Res*. 2018;7(2):100–105. doi: 10.5582/iridr.2018.01042
19. Carbonara R, Giardinelli F, Pepe M, et al. Correlation between endothelial dysfunction and myocardial damage in acute phase of Tako-Tsubo cardiomyopathy: brachial flow mediated dilation as a potential marker for assessment of patient with Tako-Tsubo. *Heart Vessels*. 2018;33(3):291–298. doi: 10.1007/s00380-017-1062-8
20. Lima BB, Hammad M, Kim JH, et al. Association of Transient Endothelial Dysfunction Induced by Mental Stress With Major Adverse Cardiovascular Events in Men and Women With Coronary Artery Disease. *JAMA Cardiol*. 2019;4(10):988–996. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3252
21. Oliveri F, Goud HK, Mohammed L, et al. Role of Depression and Anxiety Disorders in Takotsubo Syndrome: The Psychiatric Side of Broken Heart. *Cureus*. 2020;12(9):e10400. doi: 10.7759/cureus.10400
22. Rawish E, Stiermaier T, Santoro F, et al. Current Knowledge and Future Challenges in Takotsubo Syndrome: Part 1-Pathophysiology and Diagnosis. *J Clin Med*. 2021;10(3):479. doi: 10.3390/jcm10030479
23. Shen XH, Chen Q, Shi Y, Li HW. Association of neutrophil/lymphocyte ratio with long-term mortality after ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(23):3438–3443.
24. Boldueva SA, Evdokimov DS, Evdokimova LS, et al. New predictors of fatal outcome in patients with COVID-19 viral infection. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;24(9):79–84. EDN: QDJZFE doi: 10.17116/profmed20212409179
25. Santoro F, Brunetti ND, Tarantino N, et al. Dynamic changes of QTc interval and prognostic significance in takotsubo (stress) cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2017;40(11):1116–1122. doi: 10.1002/clc.22798
26. Imran TF, Rahman I, Dikdan S, et al. QT Prolongation and Clinical Outcomes in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016;39(6):607–611. doi: 10.1111/pace.12864
27. El-Battrawy I, Cammann VL, Kato K, et al. Impact of Atrial Fibrillation on Outcome in Takotsubo Syndrome: Data From the International Takotsubo Registry. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(15):e014059. doi: 10.1161/JAHA.119.014059
28. Lee SJ, Kang JG, Ryu OH, et al. The relationship of thyroid hormone status with myocardial function in stress cardiomyopathy. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(5):799–806. doi: 10.1530/EJE-08-0808
29. Aweimer A, El-Battrawy I, Akin I, et al. Abnormal thyroid function is common in takotsubo syndrome and depends on two distinct mechanisms: results of a multicentre observational study. *J Intern Med*. 2021;289(5):675–687. doi: 10.1111/joim.13189
30. Zoltowska DM, Agrawal Y, Patria S, et al. Association Between Hypothyroidism and Takotsubo Cardiomyopathy: Analysis of Nationwide Inpatient Sample Database. *Rev Recent Clin Trials*. 2018;13(3):222–225. doi: 10.2174/1574887113666180402144600
31. Baycan S, Erdogan D, Caliskan M, et al. Coronary flow reserve is impaired in subclinical hypothyroidism. *Clin Cardiol*. 2007;30(11):562–566. doi: 10.1002/clc.20132
32. Ofiaz H, Kurt R, Sen F, et al. Coronary flow reserve after L-thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis patients with subclinical and overt hypothyroidism. *Endocrine*. 2007;32(3):264–270. doi: 10.1007/s12020-008-9037-2
33. Lu X, Li P, Teng C, et al. Prognostic factors of Takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *ESC Heart Fail*. 2021;8(5):3663–3689. doi: 10.1002/ehf2.13531
34. Kato K, Sakai Y, Ishibashi I, et al. Predictors of in-hospital cardiac complications in patients with Takotsubo syndrome. *Heart Vessels*. 2018;33(10):1214–1219. doi: 10.1007/s00380-018-1172-y
35. Palla AR, Dande AS, Petrini J, et al. Pretreatment with low-dose  $\beta$ -adrenergic antagonist therapy does not affect severity of Takotsubo cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2012;35(8):478–481. doi: 10.1002/clc.21983
36. Braschi A, Frasheri A, Lombardo RM, et al. Erythrocyte Indices in Patients With Takotsubo Syndrome. *Crit Pathw Cardiol*. 2023;22(1):31–39. doi: 10.1097/HPC.0000000000000311
37. Hinojos A, Vanhecke TE, Manning S. Observed Clinical, Laboratory, and Echocardiographic Parameters in Takotsubo Syndrome Patients with Mortality and Decreased Ejection Fraction During Initial Hospital Admission. *Spartan Med Res J*. 2018;3(2):6941. doi: 10.51894/001c.6941

## ОБ АВТОРАХ

\* **Евдокимов Дмитрий Сергеевич**, аспирант кафедры;  
адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;  
ORCID: 0000-0002-3107-1691;  
eLibrary SPIN: 5260-0063;  
e-mail: kasabian244@gmail.com

**Феоктистова Валерия Сергеевна**, канд. мед. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0003-4161-3535;  
eLibrary SPIN: 3714-9090;  
e-mail: lerissima@yandex.ru

**Болдуева Светлана Афанасьевна**, д-р мед. наук, профессор,  
заведующая кафедрой;  
ORCID: 0000-0002-1898-084X;  
eLibrary SPIN: 3716-3375;  
e-mail: svetlanaboldueva@mail.ru

## AUTHORS INFO

\* **Dmitry S. Evdokimov**, graduate student;  
address: 41 Kirochnaya Str., 191015, St. Petersburg, Russia;  
ORCID: 0000-0002-3107-1691;  
eLibrary SPIN: 5260-0063;  
e-mail: kasabian244@gmail.com

**Valeria S. Feoktistova**, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;  
ORCID: 0000-0003-4161-3535;  
eLibrary SPIN: 3714-9090;  
e-mail: lerissima@yandex.ru

**Svetlana A. Boldueva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,  
department head;  
ORCID: 0000-0002-1898-084X;  
eLibrary SPIN: 3716-3375;  
e-mail: svetlanaboldueva@mail.ru

**Реснянская Екатерина Денисовна**, студент;  
ORCID: 0000-0001-7889-3679;  
eLibrary SPIN: 7271-3560;  
e-mail: svetlanaboldueva@mail.ru

**Плавинский Святослав Леонидович**, д-р мед. наук,  
профессор кафедры;  
ORCID: 0000-0001-9159-6177;  
eLibrary SPIN: 5660-4661;  
e-mail: s.plavinskij@gmail.com

**Ekaterina D. Resnyanskaya**, student;  
ORCID: 0000-0001-7889-3679;  
eLibrary SPIN: 7271-3560;  
e-mail: svetlanaboldueva@mail.ru

**Svyatoslav L. Plavinsky**, MD, Dr. Sci. (Med.), department professor;  
ORCID: 0000-0001-9159-6177;  
eLibrary SPIN: 5660-4661;  
e-mail: s.plavinskij@gmail.com

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author