Обзоры и лекции

© САФОНОВА Е.А., СУКМАНОВА И.А., 2020

Сафонова Е.А., Сукманова И.А.

ИНФАРКТ МИОКАРДА БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ (MINOCA)

КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», 656055, Барнаул, Россия

«MINOCA» (инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий) — новый термин в кардиологии, который объединил гетерогенную группу патологических состояний, в результате которых развивается инфаркт миокарда при необструктивном поражении коронарных артерий. В статье раскрыты вопросы этиологии и патогенеза MINOCA, которые подразделяются на коронарогенные: необструктивный атеросклероз, коронароспазм, микроваскулярная дисфункция, диссекция коронарной артерии, мышечный мостик, и некоранорогенные: миокардиты, кардиомиопатии, тромбофилии, тромбоэмболии легочных артерий. Привлекают к себе внимание вопросы диагностики и дифференциальной диагностики, что определяет дальнейший выбор тактики ведения и лечения. В настоящее время нет рекомендаций по ведению и лечению пациентов с диагнозом MINOCA, соответственно, не разработаны методы профилактики. Термин «MINOCA» ставит перед нами ряд вопросов, многие из которых остаются открытыми для дальнейшей дискуссии и решения.

Ключевые слова: MINOCA, необструктивное поражение коронарных артерий, инфаркт миокарда, микроваскулярная дисфункция, дифференциальная диагностика.

Для цитирования: Сафонова Е.А., Сукманова И.А. Инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (MINOCA). *Клиническая медицина.* 2020;98(2):89–97. DOI http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-89-97

Для корреспонденции: Сафонова Екатерина Андреевна — врач-кардиолог кардиологического отделения острого инфаркта миокарда; e-mail: safonovapost@gmail.com

Safonova E.A., Sukmanova I.A.

MYOCARDIAL INFARCTION WITHOUT OBSTRUCTIVE CORONARY ARTERY DISEASE (MINORCA)

Altai regional cardiology clinic, 656055, Barnaul, Russia

«MINOCA» (myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries) is a new term in cardiology, which combines a different group of pathological conditions, as a result of which myocardial infarction develops with non-obstructive coronary arteries. The article reveals the etiology and pathogenesis of MINOCA, which is divided into coronarogenic: non-obstructive atherosclerosis, coronary spasm, microvascular dysfunction, coronary artery dissection, muscle bridge and not coranorogenic: myocarditis, cardiomyopathy, thrombophilia, pulmonary embolism. The issues of diagnosis and differential diagnosis attract attention, which determines the further choice of management and treatment tactics. Currently, there are no recommendations for the management and treatment of patients with a diagnosis of MINOCA; accordingly, prevention methods have not been developed. The term «MINOCA» poses a number of questions for us, many of which remain open for further discussion and resolution.

Keywords: MINOCA, nonobstructive coronary artery disease, myocardial infarction, microvascular dysfunction, differential diagnosis.

For citation: Safonova E.A., Sukmanova I.A. Myocardial infarction without obstructive coronary artery disease (MINORCA). *Klinicheskaya meditsina.* 2020;98(2):89–97. (in Russian) DOI http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-89-97

For correspondence: Ekaterina A. Safonova — cardiologist in cardiology department of acute myocardial infarction Altai State Cardiological Dispensary, e-mail: safonovapost@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowlegments. The study had no sponsorship.

Information about authors
Safonova E.A., ORCID: 0000-0003-4773-0644
Sukmanova I.A., ORCID:0000-0001-8328-4050

Received 26.11.19
Accepted 24.12.19

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является причиной 1,8 млн смертей ежегодно и составляет 20% от всех летальных исходов в Европе, несмотря на значимые вариации между странами [1]. Распространенность ИБС продолжает увеличиваться, но в Европе за последние десятилетия отмечается тенденция к снижению уровня смертности, связанной с данным заболеванием [2].

Известно, что ИБС развивается в среднем на 7–10 лет позже у женщин, чем у мужчин, тем не менее ИМ остается ведущей причиной смертности у женщин [3]. Острый коронарный синдром (ОКС) в 3–4 раза чаще

Clinical Medicine, Russian journal. 2020;98(2)
DOI http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-89-97

встречается у мужчин, чем у женщин в возрасте до 60 лет, однако в возрастной группе старше 75 лет превалируют женщины [4].

В начале XX века появились первые клинические свидетельства, описывающие соотношение между образованием тромба в коронарной артерии [5] и связанными с ним клиническими признаками [6]. Несмотря на эти важные наблюдения, прошло немало времени до того, как было достигнуто общее клиническое принятие этой клинической единицы, частично из-за одного патолого-анатомического исследования, которое не выявило тромбов в коронарных артериях у 31% пациентов, умерших от ИМ [7]. На протяжении многих лет использовалось несколько разных определений ИМ, что приводило к спорам и путанице.

В настоящее время используется четвертое универсальное определение инфаркта миокарда, в которое включены следующие критерии [8]: нарастание и/или снижение уровня сердечного тропонина (при условии, что хотя бы одно значение превышало 99-й перцентиль от верхней границы нормы) должно сочетаться хотя бы с одним признаком из нижеперечисленных:

- симптомы ишемии миокарда;
- вновь возникшие ишемические изменения на ЭКГ;
- появление патологического зубца *Q*;
- выявление по данным визуализирующих методик новых участков нежизнеспособного миокарда либо новых участков нарушения локальной сократимости, предположительно ишемической этиологии;
- выявление тромба в коронарных артериях по данным коронароангиографии или аутопсии (не для ИМ 2-го и 3-го типов) [8].

Однако в нескольких крупных реестрах [9–11] ИМ выявлено, что у 1–13% пациентов ИМ произошел в отсутствие обструктивной ИБС. Эти и другие проблемы побудили клинических исследователей объединить термин «инфаркт миокарда» с необструктивными коронарными артериями (MINOCA) [12].

MINOCA — myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий). Постановка диагноза MINOCA требует как клинических подтверждений ИМ, так и подтверждения необструктивных коронарных артерий. Диагностические критерии MINOCA приведены в табл. 1.

Соответственно, диагноз ставится после коронарной ангиографии при оценке клинической картины, соответствующей ИМ. Следует отметить, что универсальное определение инфаркта миокарда указывает, что сочетание симптомов и достоверного повышения кардиомиомаркеров в соответствии с клинической картиной подтверждает ИМ. Следовательно, если нет клинически очевидного альтернативного диагноза, такого как миокардит или тромбоэмболия легочной артерии, диагноз MINOCA применим [8, 12]. То есть MINOCA — рабочий диагноз, а точнее, синдром, который диктует врачу после выполнения коронарной ангиографии (КАГ) необходимость проведения дополнительного обследования и дифференциальной диагностики с целью выявления причины, лежащей в основе данного состояния. Согласно универсальному определению ИМ, при MINOCA может развиваться ИМ как 1-го, так и 2-го типа [13].

Распространенность и клиническая картина

Распространенность MINOCA хорошо представлена в метаанализе S. Pasupathy и соавт. (2015), основанном на 27 клинических исследованиях и регистрах с участием 176 502 пациентов с ИМ, которым выполнялась КАГ: MINOCA встречался в диапазоне от 1% до 14% и в среднем составлял 6% [13].

В этом же обзоре [14] был определен ряд особенностей MINOCA: встречаемость в несколько более молодом возрасте (58,8 против 61,3 года; $p < 0{,}001$) и чаще у женщин (43% против 24% у мужчин; $p < 0{,}001$); одинаковая распространенность всех факторов риска ИБС (артериальная гипертония, курение, сахарный диабет, семейный анамнез), за исключением дислипидемии, которая при MINOCA (21%) выявлялась статистически значимо реже ($p < 0{,}001$), нежели среди пациентов с обструктивным поражением КА и ИМ (32%).

Более того, по данным регистра CRUSADE, женский пол и молодой возраст являются независимыми

Таблица 1

Диагностические критерии MINOCA

Диагноз MINOCA ставится сразу же после коронарной ангиографии у пациента с признаками, соответствующими ИМ по следующим критериям
Критерии ИМ Нарастание и/или снижение уровня сердечного тропонина (при условии, что хотя бы одно значение превышало 99-й перцентиль от верхней границы нормы) должно сочетаться хотя бы с одним признаком из нижеперечисленных клинических критериев: a) симптомы ишемии миокарда; b) вновь возникшие ишемические изменения на ЭКГ; c) появление патологического зубца *Q;* d) выявление по данным визуализирующих методик новых участков нежизнеспособного миокарда либо новых участков нарушения локальной сократимости, предположительно ишемической этиологии; e) выявление тромба в коронарных артериях по данным коронароангиографии или аутопсии
Необструктивные коронарные артерии на ангиографии Определяется как отсутствие обструктивной ИБС при коронароангиографии (то есть без стеноза коронарной артерии ≥ 50%) в любой потенциальной инфаркт-связанной артерии. Что включает таких пациентов, как: - с нормальными коронарными артериями (без стеноза более 30%); - с легким коронарным атеросклерозом (стеноз более 30%, но менее 50%)
Нет клинически очевидной причины острого состояния Во время ангиографии причина и, следовательно, конкретный диагноз для клинической картины неочевидны. Существует необходимость в дальнейшей оценке пациента по основной причине подтверждения MINOCA

European Heart Journal. 2017;38:143–153.

клиническими предикторами ИМ без атеросклеротической обструкции коронарного русла [15].

Однако есть и противоположные данные отечественных авторов, которые установили у больных MINOCA статистически значимо более высокий возраст, большую частоту артериальной гипертонии и диабета, меньшую частоту курения и одинаковую встречаемость дислипидемии [16].

Существенных различий в портрете больного НОКА (необструктивными коронарными артериями) по сравнению с пациентами с ОКА (обструктивными коронарными артериями) не выявлено. Однако такой неспецифический симптом, как сердцебиение, сопровождал ангинозную боль чаще в группе НОКА. Несмотря на то что прогноз у больных ОКС с НОКА и интактными КА лучше, чем у пациентов с ОКА, необходимо тщательно анализировать патогенез заболевания в каждом отдельном случае, так как именно у данной категории пациентов он представляется наиболее разнообразным. Поскольку у этих больных имеет место сочетание нескольких факторов, необходимо выделение ведущего фактора с более интенсивным воздействием именно в его направлении [17].

Этиология и патогенез

1. Разрыв атеросклеротической бляшки является частой причиной MINOCA. Это включено в понятие ИМ 1-го типа в универсальном определении инфаркта миокарда, даже когда тромб не может быть найденным [8]. В документе универсального определения MINOCA составляет 5–20% всех случаев ОИМ 1-го типа, что включает в себя визуализацию и патологические изменения в виде разрыва бляшки, изъязвления или эрозии. При проведении внутрисосудистого ультразвука разрыв или изъязвление бляшек наблюдается у 40% пациентов с MINOCA [18, 19]. Внутрикоронарная визуализация с более высоким разрешением (например, оптическая когерентная томография), вероятно, покажет еще более высокую распространенность повреждения атеросклеротической бляшки. Однако эти методики получили малую распространенность в виду нерутинного использования, хотя именно с их помощью доказано, что повреждение бляшки может произойти в области сосуда, который кажется нормальным при обычной ангиографии. Небольшая степень атеросклероза, даже минимальная, обычно видна на КАГ [20].

Миокардионекроз в MINOCA с разрывом бляшки опосредуется тромбозом, тромбоэмболией, спазмом сосудов или сочетанием этих процессов. Еще одна теория, которая была предложена в качестве объяснения для MINOCA в подтверждении инфаркта миокарда, — это спонтанный тромболизис или аутолиз коронарного тромбоза [21]. Спонтанный тромболизис считается эндогенным защитным механизмом от образования тромба даже в присутствии разорванной коронарной бляшки. Действительно, МРТ-визуализация может показать большие области отека миокарда с небольшими участками некроза среди пациентов с MINOCA и разрушение атеросклеротической бляшки, предполагая, что кровоток был временно скомпрометирован в большем сосуде [21].

2. Спазм коронарной артерии, который может потенциально способствовать патогенезу ИМ у пациентов с обструктивной ИБС, получил пристальное внимание и в MINOCA. Это отражает гиперреактивность сосудистых гладких мышц к эндогенным вазоспастическим веществам (как при вазоспастической стенокардии), что также может встречаться при воздействии экзогенных вазоспастических агентов (например, кокаина или метамфетаминов) [21]. Провокационное тестирование на спазм продемонстрировало спазм у 27% пациентов с MINOCA [22]. ИМ с НОКА может быть презентацией *de novo* для пациентов с вазоспастической стенокардией или временным событием в тех случаях, когда диагноз уже верифицирован [23]. Клинические признаки вазоспастической стенокардии, которые соответствуют MINOCA, включают повторные эпизоды стенокардии покоя, которые быстро реагируют на нитраты короткого действия, особенно если связаны с преходящими ишемическими изменениями ЭКГ и демонстрируют циркадный паттерн (обычно ночная стенокардия) [24]. Капиллярный спазм также является потенциальной причиной возникновения MINOCA, так как повышенный уровень тропонина был обнаружен с помощью сверхчувствительных анализов после провокационных тестирований спазма, несмотря на отсутствие большого индуцибельного спазма сосудов [25]. Особенно часто спазм КА (коронарных артерий) как механизм развития MINOCA встречается в азиатской популяции больных; например, зарегистрированная частота коронароспазма среди японских и корейских пациентов достигает 81% и 61%, соответственно [26, 27].

3. Тромбоэмболия коронарной артерии. Тромбоз может быть фактором, способствующим ИМ в совокупности с разрывом атеросклеротической бляшки или спазмом коронарной артерии, или может быть самостоятельной причиной при отсутствии этих факторов. Коронарный тромбоз может возникать из-за наследственных или приобретенных тромбофилий [22]. Эмболия в КА чаще всего возможна при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, имеющих своими осложнениями тромбоэмболии системного характера (пороки сердца, главным образом после протезирования клапанов, фибрилляция предсердий, тромб в полости левого желудочка, инфекционный эндокардит, опухоли сердца). Причем эмболия возможна как в эпикардиальные КА, так и, что встречается чаще, в микроциркуляторное русло [28]. Наследственные нарушения тромбофилии включают фактор V лейденской тромбофилии, дефицит белка S и C. Скрининг тромбофилии с исследованиями на пациентах с MINOCA сообщили о 14% распространенности из этих наследственных расстройств [22]. Однако в реальной клинической практике скрининг на выявление тромбофилии выпол-

Clinical Medicine, Russian journal. 2020;98(2)
DOI http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-89-97

няется очень редко [13]. Приобретенные расстройства тромбофилии — антифосфолипидный синдром и миелопролиферативные расстройства, хотя они не были систематически исследованы в MINOCA. Считается, что фактор тромбоэмболии в MINOCA низкий из-за неадекватного скрининга. Например, мелкие коронарные сосуды, окклюзированные тромбами или эмболами, могут отсутствовать на ангиографии. Клиническая оценка коронарных тромбоэмболических нарушений представлена в табл. 2 [12].

4. Коронарная диссекция. Спонтанная коронарная диссекция обычно вызывает ИМ, хотя это не всегда может быть очевидным на КАГ [29], так же как гематома коронарных артерий без разрывов интимы [30]. Оптическая когерентная томография играет ключевую роль в постановке этого диагноза [31]. Состояние чаще встречается среди женщин. Причины появления спонтанной коронарной диссекции до сих пор неясны, но в большинстве случаев при скрининге выявляется, что фибромышечная дисплазия присутствует и в других сосудистых руслах. Изменения в составе интима-медиа из-за гормонального сдвига, отмечающегося при беременности и родах, также имеют значение. Большинство диссекций происходит при отсутствии атеросклеротических изменений [32].

Таблица 2

Диагностика причин коронарных тромбоэмболий

История пациента	Мерцательная аритмия, кардиомиопатия, протезирование клапана, протромботические факторы риска, (сердечная) опухоль, порок сердца, недавний эндокардит, недавний тромбоз или легочная эмболия, сопутствующий инсульт или системная эмболия
Симптомы	Лихорадка, признаки системной тромбоэмболии
Лабораторные анализы	Воспалительные маркеры, фактор V Лейдена, белок C, белок S, волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела, МНО (у пациентов, получающих антагонисты витамина K) и культуры крови
ЭхоКГ	ФВ ЛЖ и желудочковый тромб, миксома и папиллярная фиброэластома, оценка предсердного шунта, клапанные пороки сердца с особым акцентом на признаки эндокардита, кальцинозные клапаны, подвижные бляшки в восходящей аорте, сброс справа налево (микропузырьки) для поиска ООО, ЧПЭхоКГ для ООО
КАГ	Неокклюзионные коронарные артерии или дистальные окклюзии, связанные с вмешательством воздушные эмболии. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование или ОКТ (оптическая когерентная томография) могут быть полезными для выявления атеросклеротического разрыва и эрозии бляшек, а также диссекции коронарных артерий или тромбоза, которые могут быть упущены во время ангиографии, особенно у пациентов с признаками атеросклероза

European Heart Journal. 2017;38:143–153.

Примечание. ЧПЭхоКГ — чрезпищеводная эхокардиография, ООО — открытое овальное окно.

5. Кардиомиопатия Такоцубо часто представлена как ОКС с изменениями сегмента *ST* [33, 34]. Переходный характер дисфункции левого желудочка озадачил врачей во всем мире [35]. Клиническая картина характеризуется острой, обратимой сердечной недостаточностью, связанной с оглушением миокарда, при отсутствии окклюзии КА [36].

6. Миокардит. Поскольку клиническая картина полиморфна, определенный диагноз (миокардит и его специфические этиопатогенетические формы) может быть поставлен только с помощью эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) [36]. Это состояние имеет переменную форму, включая ОКС при наличии/отсутствии желудочковой дисфункция и без обструктивных КА. Во многих случаях диагноз не будет клинически очевидным и рабочий диагноз MINOCA должен быть выставлен до конкретного тестирования [12]. Распространенность миокардита среди пациентов с клиническим диагнозом MINOCA варьирует в зависимости от изученного населения и, по данным последнего метаанализа, составляет около 33% [37].

7. Другие формы острого ИМ 2-го типа. ОИМ 2-го типа определяется как некроз клеток миокарда из-за того, что к миокарду поступает недостаточно кислорода. [5]. Причинами развития ОИМ 2-го типа могут быть анемия, тахибрадиаритмия, дыхательная недостаточность, гипотония, шок, тяжелая артериальная гипертензия с гипертрофией левого желудочка или без нее, гемодинамически значимый аортальный порок, сердечная недостаточность, кардиомиопатия, вредные эффекты токсинов (например, сепсис) и фармакологических агентов (например, катехоламинов) [38].

8. Инфаркт миокарда с необструктивными коронарными артериями неуточненной этиологии.

Вышеописанные причины MINOCA очень часто не диагностированы, что оставляет вопрос об этиологии и патогенезе открытым.

Помимо этого, нужно отметить, что возможно сочетание нескольких механизмов возникновения ишемии и некроза миокарда, например при необструктивной, но поврежденной атеросклеротической бляшке, может встречаться тромбофилия [9].

Лабораторные и инструментальные методы диагностики, дифференциальная диагностика

Диагностические критерии MINOCA приведены в табл. 1. Вне зависимости от причины возникновения MINOCA для постановки диагноза принципиально наличие следующих факторов.

1. Подтвержденный ИМ (ангинозная боль или ее эквивалент; на ЭКГ — изменения сегмента *ST*, патологический зубец *Q* или впервые возникшая полная блокада левой (а с 2017 г. и правой) ножки пучка Гиса; при определении функции левого желудочка — выявление нарушений локальной сократимости или при перфузи-

онной визуализации миокарда — уменьшение объема жизнеспособного миокарда.

2. Исключение обструктивной ИБС (отсутствие стеноза ≥ 50% по данным КАГ).

3. Отсутствие других клинически значимых причин развития ИМ, например таких, как сердечная травма [13, 39].

При исключении несердечных причин (например, ТЭЛА) легочная ангиография как рутинный метод диагностики не показана и должна быть резервом для клинически похожих на ТЭЛА случаев; в качестве скринингового метода необходима оценка D-димера, а также эхокардиография (ЭхоКГ) для исключения острой перегрузки правых отделов сердца и легочной эмболии у пациентов с MINOCA.

При миокардите воспалительный генез возможного некробиотического поражения миокарда могут подтвердить диффузная гипокинезия стенок левого желудочка со значительным снижением фракции выброса при ЭхоКГ, высокий уровень С-реактивного белка, магнитно-резонансная томография (МРТ) с гадолинием, позволяющая установить морфологические признаки воспаления (отек, гиперемию, зоны некроза) и провести дифференциацию с инфарктоподобным вариантом миокардита. Диагностическая значимость данного метода при миокардитах настолько высока, что МРТ может рассматриваться как альтернативный метод эндомиокардиальной биопсии, которая в реальной практике используется очень редко. В табл. 3 представлены диагностические критерии миокардита [40].

Проведение внутрисосудистого ультразвука, оптической когерентной томографии в клинической практике встречается крайне редко, хотя это один из наиболее информативных методов определения ИБС при гемодинамически незначимых стенозах КА и диссекции КА как причины MINOCA [18, 19, 31].

Дифференциальная диагностика кардиомиопатии Такоцубо, острого миокардита и ИМ вследствие окклюзии КА может быть сложной задачей. Высота тропонина относительно ниже при кардиомиопатии Такоцубо по сравнению с ИМ. Некоторые пациенты поступают поздно и без характерной дисфункции ЛЖ. Более легкие формы также, вероятно, существуют, но не диагностируются. Если МРТ сердца выполняется сразу после поступления в больницу; то зачастую можно выявить отек миокарда, что имеет важное значение в диагностике MINOCA [12].

Если мы рассматриваем коронароспазм как причину MINOCA, для подтверждения которого необходимо проведение провокационных проб, рекомендуется внутрикоронарное введение ацетилхолина или, в случае известной коронарной анатомии и отсутствия многососудистого поражения, эргоновина [42]. Помня о том, что кокаин и амфетамины могут вызывать коронароспазм, приводящий к развитию MINOCA [43], следует обращать внимание на анамнез и у некоторых пациентов выполнять скрининговое исследование мочи на симпатомиметики. В некоторых случаях спазм может захватывать микроциркуляторное русло («микрососудистый спазм») [13]. Также диагноз «вазоспастическая стенокардия» может быть выставлен при спонтанных эпизодах стенокардии покоя, если отмечаются изменения сегмента *ST* (при проведении ХМ-ЭКГ, нагрузочных проб) с положительным эффектом от нитратов; следует учитывать, что эти изменения не всегда возможно зафиксировать вследствие того, что проведение нагрузочных проб не показано в острой фазе ИМ [24].

Первичный коронарный «микрососудистый» генез в развитии MINOCA является весьма сложным в диагностике и устанавливается только после исключения других возможных механизмов. Для подтверждения данного нарушения возможна оценка резерва коронарного кровотока при проведении доплер-ЭхоКГ и провокационных медикаментозных проб [12].

Наследственные тромбофилии с наличием фактора V Leiden, протромбинового варианта G20210A, дефи-

Таблица 3

Диагностические критерии миокардита

Наличие ≥ 1 клинических проявлений и ≥ 1 диагностических критериев из разных категорий при отсутствии: 1) ангиографически подтвержденной ИБС (коронарный стеноз ≥ 50%); 2) известной ранее существовавшей патологии сердечно-сосудистой системы, а также экстракардиальной болезни, вызывающей подобные жалобы (ППС, ВПС)
Диагностика достоверности и этиологическая диагностика миокардита включают в себя оценку гистологии, иммуногистологии, инфекционных агентов с помощью ПЦР. Клинические проявления: • Острый коронарный синдром с нормальной глобальной или региональной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и/или правого желудочка (ПЖ) по данным ЭхоКГ или МРТ, с увеличением или без увеличения тропонина (Tn) T/TnI (который может иметь временное течение аналогично ОИМ или длительное высвобождение в течение нескольких недель или месяцев). • Начало или прогрессирование СН. • Неуточненная ХСН длительностью 3 мес. • Опасное для жизни необъяснимое состояние (включая угрожающие жизни аритмии и внезапную абортивную смерть, кардиогенный шок, тяжелое нарушение функции левого желудочка)
Диагностические критерии: • ЭКГ/холтер/стресс-тест показывают изменения ЭКГ в 12 отведениях — любое из следующих: атриовентрикулярная блокада от I до III степени или блокада пучков Гиса, изменение волны *ST*/*T*, паузы, желудочковая тахикардия или фибрилляция и асистолия, фибрилляция предсердий, уменьшение высоты зубца *R*, задержка внутрижелудочковой проводимости (расширенный комплекс *QRS*), аномальные зубцы *Q*, частые экстрасистолии и наджелудочковая тахикардия. • Маркеры некроза кардиомиоцитов: повышение титра сердечного тропонина. • Функциональные и структурные аномалии при визуализации сердца (ЭхоКГ/КАГ/МРТ), новые, необъяснимые другими причинами структуры и функции ЛЖ и/или ПЖ. • Характеристика ткани с помощью МРТ-отека и/или LGE классического миокардита (в соответствии с критериями Лейк-Луиз)

European Heart Journal. 2013;34:2636–2648.

Clinical Medicine, Russian journal. 2020;98(2)
DOI http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-89-97

цита фактора XII и белка C и S могут встречаться как при неизмененных, так и при атеросклеротически пораженных КА. Стандартные исследования коагуляционной и антикоагуляционной составляющей гемостаза необходимы при подозрении на тромбофилию как причину MINOCA в случаях отягощенной наследственности, возникновении тромбоза до 50 лет у кровного родственника, тромбоза редкой локализации и повторного любой локализации, беременности, приеме оральных контрацептивов, а при подозрении на наследственную патологию — выявление генетических мутаций (лейденовская мутация — V фактор, протромбиновая мутация — II фактор и др.) [13]. Также следует помнить о приобретенных гиперкоагуляционных состояниях, которые предрасполагают к MINOCA и встречаются при системных заболеваниях соединительной ткани, включая системную красную волчанку, системный васкулит, при антифосфолипидном синдроме, истинной полицитемии и при использовании анаболических стероидов или эстрогенов/прогестинов [23].

Лечение

Учитывая, что причины MINOCA принципиально различаются, переходя к разделу лечения, важно акцентировать внимание на первопричине и патогенезе у конкретного пациента, что может определять эффективность лечения и прогностические направления — от выздоровления до летального исхода. В табл. 4 представлены варианты MINOCA и их патогенетическая терапия [12].

В ряде отечественных работ сравнивалась частота использования стандартных лекарственных препаратов у больных MINOCA и 1-м типом ИМ. У В.В. Рябова и соавт. [17] данные о частоте назначения таких препаратов, как антиагреганты, антикоагулянты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторы, статины, нитраты, верапамил, дилтиазем, на догоспитальном и госпитальном этапах не различались. В то же время было отмечено, что прием антагонистов кальция нифедипинового ряда статистически значимо преобладал в группе пациентов с необструктивным поражением КА, нежели у больных с обструктивными изменениями КА (22,2% против 8,4%, соответственно). В другом исследовании при одинаковой частоте назначения вышеперечисленных групп лекарственных препаратов в стационаре в рекомендациях при выписке больным MINOCA указывается на статистически значимо меньшую частоту назначения аспирина, бета-адреноблокаторов, статинов при значительно увеличенной частоте назначения антагонистов кальция [33].

Таблица 4

Патогенетическая терапия при MINOCA

Разрыв атеросклеротической бляшки	• Двойная антитромбоцитарная терапия в течение 1 года, далее пожизненная разовая антиагрегантная терапия • Статины
Спазм коронарной артерии	Блокаторы кальциевых каналов, нитраты
Тромбоэмболии, миокардит	Выявлении причины эмбола/миокардита (биопсия), наследственных/приобретенных тромбофиллий, патогенетическая и этиотропная терапия
Спонтанная диссекция КА	Не рекомендуются статины (отсутствие атеросклеротической бляшки), эндоваскулярные вмешательства сопровождаются риском распространения диссекции
Кардиомиопатия Такоцубо	БАБ, иАПФ, кратковременно антитромботическая терапия
Неизвестная этиология	Статины, АСК

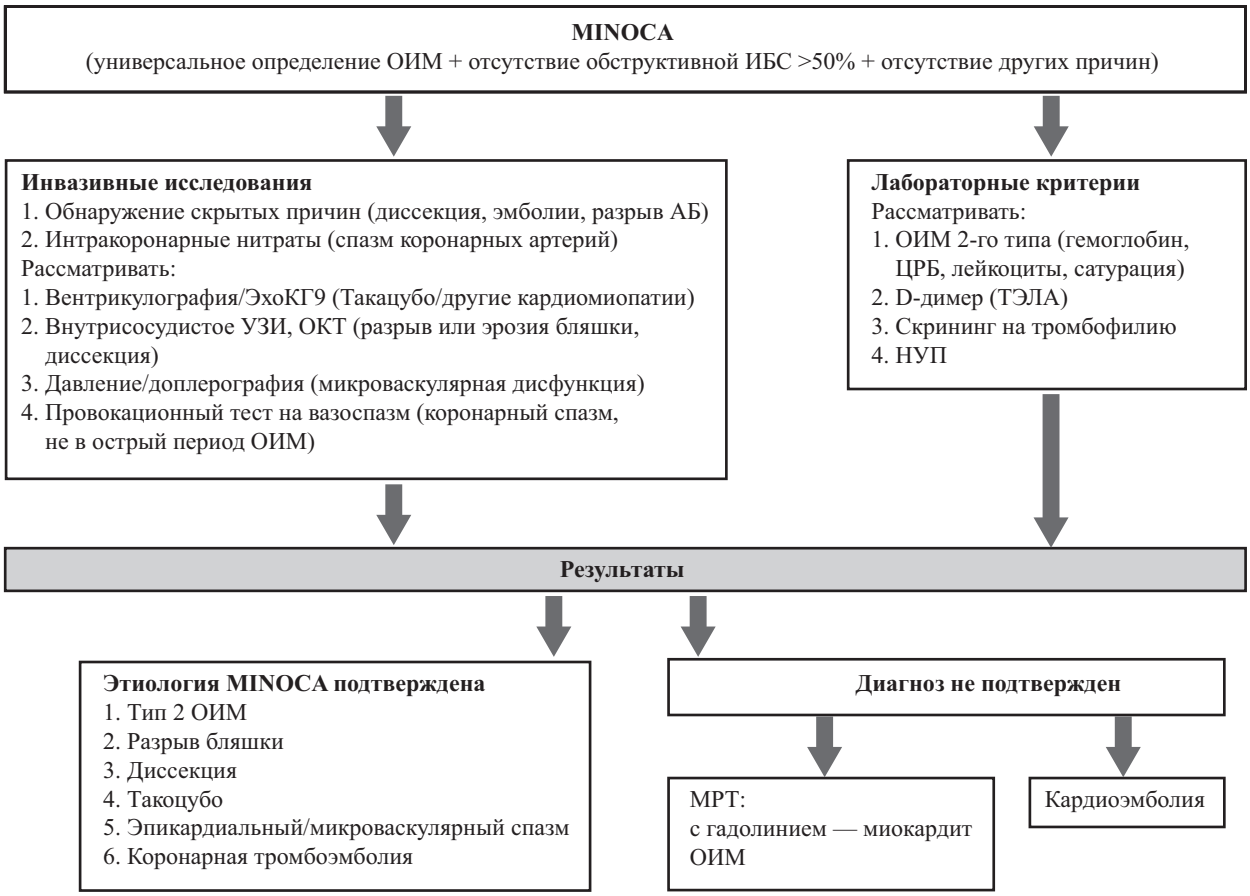
European Heart Journal. 2017;38:143–153.

Также в работе Н.В. Дятлова и соавт. [16] в рекомендациях для дальнейшего амбулаторного лечения частота применения антиагрегантов (аспирин, клопидогрел, тикагрелор) была статистически значимо меньше в группе MINOCA при сопоставимой частоте использования статинов и бета-адреноблокаторов и больше — при применении антагонистов кальция и иАПФ/сартанов. При этом авторы обращают внимание на низкую степень приверженности к лечению в обеих группах больных, особенно в группе MINOCA при применении антиагрегантов, и статистически значимо более высокую приверженность, достигающую 80% (что необъяснимо) при применении БАБ и статинов в группе больных без обструктивного атеросклероза КА [13].

Остается открытым вопрос о приеме лекарственных препаратов для лечения пациентов с MINOCA как в стационаре, так и в дальнейшем — для улучшения прогноза с позиций вторичной профилактики (антиагреганты, статины, иАПФ/сартаны, бета-адреноблокаторы) [23] (рисунок).

Прогноз

По результатам некоторых крупных исследований, сообщается о практически двукратной разнице в смертности от всех причин: 1,1–2,6% в течение 30 дней и 3,3–6,4% в течение 12 мес. [44, 45]. Полученные результаты были сопоставимы с данными метаанализа [14] различных работ, где также общая смертность в течение 12 мес. при MINOCA составляла от 2,6% до 6,9%, в среднем — 4,7%, что было достоверно ниже по сравнению с ИМ, связанным с обструктивной ИБС (от 4,3% до 9,0%, в среднем — 6,7%). Также при ретроспективном анализе результатов исследования ACUITY было установлено, что у больных ИМ без подъема сегмента *ST* с атеросклеротической обструкцией КА в сравнении с пациентами с ИМ без атеросклеротической обструкции КА отмечается более неблагоприятный прогноз и имеется статистически значимо более высокий риск общей смертности в течение 1 года (5,2% против 1,6%; $p = 0,04$). Однако в корейском регистре ИМ 12-месячная смертность от всех причин у пациентов с MINOCA и ИМ с обструктивным атеросклерозом с поражением



Рекомендуемый алгоритм диагностики MINOCA (European Heart Journal. 2017;38:143–153)

одного или двух сосудов оказалась одинаковой и составляла 3,1% и 3,2% соответственно [31].

В публикациях отечественных авторов В.В. Рябова и соавт. и Н.В. Дятлова и соавт. при оценке 12-месячного прогноза при MINOCA не было зарегистрировано ни одного смертельного исхода, ИМ или реваскуляризации [16, 17].

Заключение

Термин MINOCA, получивший широкую распространенность и огласку в настоящее время, является гетерогенным и синдромным. Определяющим фактом является положение о том, что диагноз MINOCA, так же как и ИМ, связан с наличием механизма ишемии, ответственного за повреждение миоцитов при исключении неишемических причин возникновения, например таких как миокардит, что отличается от терминологии MINOCA, приводимой ранее, и подтверждает дискуссионность данного вопроса, существующую и в настоящее время. Сегодня MINOCA — «предварительный диагноз» на пути верификации диагноза и выбора тактики лечения [12, 13].

Следует учитывать, что многие методики обследования, рекомендованные при ОИМ без обструкции КА, остаются недоступными для широкого пользования.

Многогранность этиологических причин и принципиально различные подходы в лечении ставят перед нами задачу о выработке алгоритма диагностики пациентов с подозрением на MINOCA и внедрением его в практику, что позволило бы вести регистр и более углубленно изучать механизмы этиологии и патогенеза, а в дальнейшем, возможно, определять скрининговые методики для выявления предрасположенности и, как следствие, профилактики (как первичной, так и вторичной) возникновения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P., Wickramasinghe K., Rayner M., Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur. Heart J*. 2016;37 (42):3232–45.
2. Hartley A., Marshall D.C., Salciccioli J.D., Sikkel M.B., Maruthappu M, Shalhoub J. Trends in mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation*. 2016;133 (20):1916–26.
3. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V., Oertelt-Prigione S., Prescott E., Franconi F., Gerdts E., Foryst-Ludwig A., Maas A.H., Kautzky-Willer A., Knappe-Wegner D., Kintscher U., Ladwig K.H., Schenck-Gustafsson K., Stangl V. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur. Heart J*. 2016;37(1):24–34.
4. Hammer A. Ein Fall von thrombotischem Verschlusse einer der Kranzarterien des Herzens. *Wien Med. Wschr.* 1878;28:97–102.
5. Obraztzow V.P., Straschesko N.D. Zur Kenntnis der Thrombose der Koronararterien des Herzens. *Z. Klin. Med*. 1910;71:116–32.

Clinical Medicine, Russian journal. 2020;98(2)
DOI http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-89-97

6. Herrick J.B. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. JAMA. 1912;59:2015–22.
7. Friedberg C.K, Horn H. Acute myocardial infarction not due to coronary artery occlusion. *JAMA.* 1939;112:1675–9.
8. Kristian Thygesen (Denmark), Joseph S. Alpert (USA), Allan S. Jaffe (USA), Bernard R. Chaitman (USA), Jeroen J. Bax (The Netherlands), David A. Morrow (USA), Harvey D.White (New Zealand): the Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J*. ehy462.
9. Gehrie E.R., Reynolds H.R., Chen A.Y., Neelon B.H., Roe M.T., Gibler W.B., Ohman E.M., Newby L.K., Peterson E.D., Hochman J.S. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am. Heart J.* 2009;158:688–94.
10. Kang W.Y., Jeong M.H., Ahn Y.K. et al. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? *Int. J. Cardiol.* 2011;146(2):207–12. doi:10.1016/j.ijcard.2009.07.001.
11. Larsen A.I., Galbraith P.D., Ghali W.A. et al. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am. J. Cardiol.* 2005;95(2):261–3. doi:10.1016/j.amjcard.2004.09.014.
12. Agewall S., Beltrame J.F., Reynolds, H.R., Niessner, A., Rosano, G., Caforio, A.L.P., Tornvall P. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur. Heart J*., 2016. ehw149. doi:10.1093/eurheartj/ehw149/
13. Якушин С.С. Инфаркт миокарда с необструктивным поражением коронарных артерий (MINOCA) — модный термин или новая диагностическая концепция? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2018;14(5):765–73. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-765-773.
14. Pasupathy S., Tavella R., McRae S., Beltrame J.F. Myocardial Infarction with non-obstructive coronary arteries — diagnosis and management. *Eur. Cardiol. Rev*. 2015;10(2):79–82. doi:10.15420/ecr.2015.10.2.79.
15. Gehrie E.R., Reynolds H.R., Chen A.Y. et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am. Heart J*., 2009;158(4):688–94.
16. Dyatlov N.V., Lykov Yu.V., Zhelnov V.V., Dvoretsky L.I. Some features of the pathogenesis of acute myocardial infarction with non-obstructive damage to the coronary arteries. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2017;12(3):260–5. (in Russian) [Дятлов Н.В., Лыков Ю.В., Желнов В.В., Дворецкий Л.И. Некоторые особенности патогенеза острого инфаркта миокарда при необструктивном поражении коронарных артерий. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2017;12(3):260–5].
17. Ryabov V.V., Syrkina A.G., Belokopytova N.V. et al. Acute coronary syndrome with elevation of the ST segment in patients with nonobstructive coronary lesion: data from the RECORD-3 register. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2017;11(151):15–21. (in Russian) [Рябов В.В., Сыркина А. Г., Белокопытова Н. В. и др. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента STу пациентов с необструктивным поражением коронарного русла: данные регистра РЕКОРД-3. *Российский кардиологический журнал.* 2017;11(151):15–21].
18. Reynolds H.R., Srichai M.B., Iqbal S.N. et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011;124(13):1414–25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026542.
19. Ouldzein H., Elbaz M., Roncalli J. et al. Plaque rupture and morphological characteristics of the culprit lesion in acute coronary syndromes without significant angiographic lesion: analysis by intravascular ultrasound. *Ann. Cardiol. Angeiol*. (Paris). 2012;61(1):206. doi:10.1016/j.ancard.2011.07.011.
20. Jia H., Abtahian F., Aguirre A. D., Lee S., Chia S., Lowe H., Jang I.-K. In Vivo Diagnosis of Plaque Erosion and Calcified Nodule in Patients With Acute Coronary Syndrome by Intravascular Optical Coherence Tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(19);1748–58. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.
21. Kovacs I.B., Gorog D.A., Yamamoto J. Enhanced spontaneous thrombolysis: A new therapeutic challenge. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2006;21(3);221–7. doi:10.1007/s11239-006-6579-0.
22. Kaski J.C., Crea F., Meran D., Rodriguez L., Araujo L., Chierchia S., Davies G., Maseri A. Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. *Circulation*. 1986;74:1255–65.
23. Pasupathy S., Air T., Dreyer R.P. et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015;131(10):861–70.
24. Ong P., Athanasiadis A., Hill S. et al. Coronary artery spasm as a frequent cause of acute coronary syndrome: The CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients With Acute Coronary Syndrome) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52(7):523–7. doi:10.1016/j.jacc.2008.04.050.
25. Arrebola-Moreno A.L., Arrebola J.P., Moral-Ruiz A., Ramirez-Hernandez J.A., Melgares-Moreno R., Kaski J.C. Coronary microvascular spasm triggers transient ischemic left ventricular diastolic abnormalities in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis.* 2014;236(1):207–14. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.
26. Kim M.H., Park E.H., Yang D.K. et al. Role of vasospasm in acute coronary syndrome — insights from ergonovine stress echocardiography. *Circ. J.* 2005;69 (1):39–43.
27. Fukai T., Koyanagi S., Takeshita A. Role of coronary vasospasm in the pathogenesis of myocardial infarction: Study in patients with no significant coronary stenosis. *Am. Heart J.* 1993;126(6):1305–11.
28. Niccoli G., Scalone G., Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur. Heart J.* 2015;36(8):475–481.
29. Alfonso F., Paulo M., Dutary J. Endovascular imaging of angiographically invisible spontaneous coronary artery dissection. *JACC Cardiovasc. Interv*. 2012;5:452–3.
30. Antonsen L., Thayssen P., Jensen L.O. Large coronary intramural hematomas: a case series and focused literature review. *Cardiovasc Revasc. Med.,* 2015;16:116–23.
31. Saw J., Mancini G.B.J., Humphries K., Fung A., Boone R., Starovoytov A., Aymong E. Angiographic appearance of spontaneous coronary artery dissection with intramural hematoma proven on intracoronary imaging. *Catheter. Cardiovasc. Intervent.*, 2015;87(2):E54–E61. doi:10.1002/ccd.
32. Saw J., Aymong E., Sedlak T., Buller C.E., Starovoytov A., Ricci D., Robinson S., Vuurmans T., Gao M., Humphries K., Mancini G.B. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ. Cardiovasc Interv*. 2014;7:645–55. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001760.
33. Bybee K.A., Kara T., Prasad A., Lerman A., Barsness G.W., Wright R.S., Rihal C.S. Systematic Review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics st-segment elevation myocardial infarction. *Ann. Int. Med.* 2004;141(11):858. doi:10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00010.
34. Prasad A. Apical ballooning syndrome: an important differential diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2007;115:56–9.
35. Pelliccia F., Greco C., Vitale C., Rosano G., Gaudio C., Kaski J.C. Takotsubo (stresscardiomyopathy). *Am. J. Med.* 2014;127:699–704.
36. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2013;34:2636–48.
37. Tornvall P., Gerbaud E., Behaghel A., Chopard R., Collste O., Laraudogoitia E. et al. A meta-analysis of individual data regarding prevalence and risk markers for myocarditis and infarction determined by cardiac magnetic resonance imaging in myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2015;241:87–91.
38. Sandoval Y., Smith S.W., Thordsen S.E., Apple F.S. Supply/demand type 2 myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.,* 2014;63:2079–87.
39. Pasupathy S., Tavella R., McRae S., Beltrame J.F. Myocardial Infarction with non-obstructive coronary arteries — diagnosis and management. *Eur. Cardiol. Rev*. 2015;10(2):79–82.
40. Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B., Fu M., Heliö T., Heymans S., Jahns R., Klingel K., Linhart A., Maisch B., McKenna W., Mogensen J.,

Pinto Y.M., Ristic A., Schultheiss H.P., Seggewiss H., Tavazzi L., Thiene G., Yilmaz A., Charron P., Elliott P.M., European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis. A Position statement of the European Society of Cardiology Working Groupon Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.*, 2013;34:2636–48.

41. Madhavan M., Rihal C.S., Lerman A., Prasad A. Acute heart fail urein apical ballooning syndrome (TakoTsubo/stress cardiomyopathy): clinical correlatesand Mayo Clinic risk score. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011;57:1400–1.
42. Minor R.L. Jr., Scott B.D., Brown D.D., Winniford M.D. Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Ann. Intern Med*. 1991;115(10):797–806.
43. Chen J.P. Methamphetamine-associated acute myocardial infarction and cardiogenic shock with normal coronary arteries: refractory global coronary microvascular spasm. *J. Invasive Cardiol*. 2007;19 (4):89–92.
44. Beltrame J.F. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). *J. Intern. Med.* 2013;273(2):182–5.
45. Frycz-Kurek A.M., Gierlotka M., Gąsior M. et al. Patients with no significant lesions in coronary arteries and ST-segment elevation myocardial infarction have worse outcome than patients with nonST-segment elevation myocardial infarction: analysis from PL-ACS Registry. *Kardiol. Pol*. 2010;68(11):1211–7.

Поступила 26.11.19
Принята в печать 24.12.19