

# Инфаркт миокарда с необструктивным поражением коронарных артерий (MINOCA) – модный термин или новая диагностическая концепция?

Сергей Степанович Якушин\*

Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова  
Россия, 390026, Рязань, Высоковольная ул., 9

В обзорной статье обсуждается появившийся в последнее пятилетие в литературе новый термин «MINOCA» (myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries), который характеризует гетерогенный по этиологии и патогенезу синдром, отражающий развитие инфаркта миокарда при необструктивном поражении коронарных артерий (КА) как при кардиологических, так и при некардиологических заболеваниях. В обзоре подробно обсуждаются вопросы возникновения, дефиниции, патоморфологических основ MINOCA, рассматривается роль коронарных (необструктивный атеросклероз, микроваскулярная дисфункция, коронарораспазм, «миокардиальный мостик», диссекция КА) и некоронарогенных причин, вызванных кардиальными (кардиомиопатии, миокардиты) и некардиальными (тромбоэмболия легочных артерий, тромбофилии) заболеваниями.

При анализе источников литературы большое внимание в обзоре отводится обсуждению вопросов диагностики и дифференциальной диагностики, прогноза и лечения при данном состоянии, приводятся рекомендуемые методы обследования в зависимости от предполагаемой причины возникновения MINOCA. Сложности диагностики этого состояния и важность индивидуально подхода демонстрируется двумя сложными клиническими случаями. В разделе лечения обращается внимание на отсутствие в настоящее время клинических рекомендаций по ведению больных с MINOCA и достаточно большие различия в использовании различных классов кардиотропных препаратов по данным разных авторов.

Автором высказывается мнение, что синдром MINOCA имеет определенное практическое значение и рассматривается как предварительный диагноз на пути установления окончательной нозологической формы. Также подчеркивается, что терминология и характеристика синдрома MINOCA является дискуссионной и по настоящее время, что подтверждается новой, несколько измененной дефиницией данного состояния в 4-м универсальном определении инфаркта миокарда Европейского общества кардиологов (2018), приводимой в статье.

**Ключевые слова:** MINOCA, инфаркт миокарда, необструктивное поражение коронарных сосудов, дифференциальная диагностика, лечение.

**Для цитирования:** Якушин С.С. Инфаркт миокарда с необструктивным поражением коронарных артерий (MINOCA) – модный термин или новая диагностическая концепция? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):765-773. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-765-773

## Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA) – a Trendy Term or a New Diagnostic Concept?

Sergey S. Yakushin\*

I.P. Pavlov Ryazan State Medical University  
Vysokovolnaya ul. 9, Ryazan, 390026 Russia

The new term «MINOCA» (myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries) emerged in the literature about 5 years ago and characterizes the syndrome with heterogeneous etiology and pathogenesis, which reflects the development of myocardial infarction with non-obstructive lesions of the coronary arteries, occurring in both cardiological and noncardiac diseases.

The article gives detail focus on origin, definition, pathological bases of MINOCA. It also examines the role of coronary (non-obstructive atherosclerosis, microvascular dysfunction, coronary spasm, "myocardial bridge", coronary arteries dissection) and non-coronary reasons, caused by cardiac (cardiomyopathy, myocarditis) and non-cardiac (pulmonary embolism, thrombophilia) diseases.

In analyses of publications much attention is given to the discussion of diagnosis and differential diagnosis, prognosis and treatment of MINOCA. Recommended methods of examination are given depending on the alleged cause of the occurrence of MINOCA. Two clinical cases demonstrated difficulty in diagnosis of this condition and the importance of an individual approach. Attention is also given to the absence of currently clinical guidelines for the management of patients with MINOCA and to the significant differences in the use of different classes of cardiotropic drugs according to different author's mind.

Author gives the opinion that MINOCA has a certain practical significance as a preliminary "diagnosis" before final establishing the disease. In conclusion, it is emphasized that the MINOCA syndrome terminology and characteristic is controversial now. This mind confirmed by a new definition of this condition in the Forth Universal Definition of Myocardial Infarction (European Society of Cardiology, 2018).

**Keywords:** MINOCA, myocardial infarction, non-obstructive coronary disease, differential diagnosis, treatment.

**For citation:** Yakushin S.S. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA) – a Trendy Term or a New Diagnostic Concept? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):765-773. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-765-773

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ssyakushin@yandex.ru

Received / Поступила: 03.09.2018

Accepted / Принята в печать: 05.10.2018

## Определение MINOCA

К настоящему времени хорошо известно и доказано, что развитие инфаркта миокарда (ИМ) более чем в 90% связано с повреждением атеросклеротической бляшки при обструктивном поражении коронарных артерий (КА) [1]. Причем, под обструктивным поражением понимается стенозирование эпикардиальных КА со степенью сужения 50% и более.

В очередных клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК, 2017) впервые появляется официальная аббревиатура MINOCA (myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries), обозначающая ИМ с неокклюзирующим поражением КА, то есть, ИМ без стенозов КА  $\geq 50\%$  [2]. Правда, сокращение MINOCA в англоязычной научной литературе появилось несколько ранее, и одним из первых начал использовать данный термин австралийский профессор J.F. Beltrame в 2013 г. [3], а еще годом ранее S. Agewall с соавт. назвали это состояние MINCA (myocardial infarction with normal coronary arteries) [4].

Однако определение ИМ без обструктивного (неокклюзирующего, практически эти термины можно признать синонимами) поражения КА стало встречаться почти сразу после внедрения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), когда при ангиографии начали обнаруживать так называемые «чистые» КА. Одно из первых описаний ИМ с нормальными КА принадлежит V. Legrand с соавт., и было сделано в 1982 г. [5]. В последующем количество научных описаний и публикаций по данной теме стало достаточно большим. Изучению подлежали как эпидемиологические, патогенетические и патофизиологические механизмы его развития, клинические особенности течения данного варианта ИМ, так и краткосрочный и долго-

временный прогноз, особенности лечения и другие аспекты.

Но и в настоящее время многие из этих вопросов остаются до конца неизученными и дискуссионными, особенно, по разделу лечения MINOCA, а клинические рекомендации до сих пор отсутствуют. Поэтому не случайно в недавнем системном анализе, посвященном этой проблеме, MINOCA называется состоянием с «загадочной клинической сущностью» [6].

Тем не менее, эксперты ЕОК [2] формулируют MINOCA как 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.

## Причины возникновения и патофизиологические аспекты

Все причины возникновения MINOCA могут быть объединены в следующие группы [2]:

1. при поражении эпикардиальных артерий (разрыв атеросклеротической бляшки, изъязвление, эрозия или диссекция КА у пациентов с неструктурной ИБС или без ИБС – при этом развивается 1 тип ИМ;
2. при возникновении несоответствия между доставкой кислорода к миокарду и потребностью миокарда в кислороде (спазм или эмболия КА) и другими причинами, соответствующими 2-му типу ИМ;
3. при эндотелиальной дисфункции КА (спазм мелких сосудов) – микроваскулярное поражение, также относящееся ко 2-му типу ИМ;

**Table 1. Causes and methods of diagnosis for MINOCA (adapted from [27] with changes)**

**Таблица 1. Причины возникновения и методы диагностики при MINOCA (адаптировано из [27] с изменениями)**

Механизмы возникновения	Клиническое состояние	Методы диагностики
<i>Несердечные причины</i>		
Уменьшение скорости клубочковой фильтрации	Почечная недостаточность	Сывороточный креатинин и скорость клубочковой фильтрации
Перегрузка правых отделов сердца	ТЭЛА	ЭхоКГ, D-димер, КТ-ангиопульмонография, МРТ
<i>Сердечные причины</i>		
Нарушение структуры миокарда	Кардиомиопатия	ЭхоКГ, МРТ, вентрикулография
Воспаление	Миокардит	ЭхоКГ, СРБ, МРТ, эндомикардиальная биопсия
Спазм КА	Вазоспастическая стенокардия, ИМ	Провокационные пробы (ацетилхолин, эргоновин)
Микроваскулярная дисфункция	Микроваскулярная стенокардия, микроваскулярный спазм, феномен замедленного кровотока/ИМ	Провокационные пробы, резерв коронарного кровотока, стресс-ЭхоКГ
Диссекция, тромбоз КА, разрыв бляшки	Ангинозный приступ/ИМ	Внутрикоронарное ультразвуковое исследование
Тромбофилия	Фактор V Leiden, дефицит белков C и S	Стандартные коагуляционные тесты, выявление генетических мутаций
МРТ – магнитно-резонансная томография; КТ – компьютерная томография; Эхо-КГ – эхокардиография; СРБ – С-реактивный белок, КА – коронарная артерия, ИМ – инфаркт миокарда		

4. при поражении миокарда без вовлечения КА (миокардит, кардиомиопатия Такоцубо).

Ряд авторов расширяют перечень данных причин MINOCA, называя и другие виды кардиомиопатий (гипертрофическая и дилатационная), тромбоэмболию легочных артерий (ТЭЛА), хроническую почечную недостаточность, тромбофилию – как наследственную, связанную с дефицитом белка C и S, так и вторичную, возникающую, например, при злокачественных опухолях и других заболеваниях [7-13].

Таким образом, учитывая отсутствие роли атеросклероза или его небольшого вклада в развитие MINOCA при вышеперечисленных несердечных причинах, необходимо подчеркнуть, что большая роль в патогенезе ИМ принадлежит таким потенциальным механизмам, как коронарспазм [14] и микрососудистая дисфункция [15].

Спазм КА обычно происходит в локализованном сегменте эпикардиальной артерии, но иногда спазмируется несколько сегментов одной артерии или несколько КА [16]. Установлена высокая вариабельность распространения индуцированного спазма у пациентов с ИМ без обструктивного атеросклероза КА (15-95%) [17,18], в среднем составляющая, по данным мета-анализа, 28% [6]. Особенно часто спазм КА как механизм развития MINOCA встречается в азиатской популяции больных; например, зарегистрированная частота коронарспазма среди японских и корейских пациентов достигает 81% и 61%, соответственно [18,19].

Среди других относительно редких причин развития MINOCA, связанных с поражением коронарных сосудов и частично названных выше, следует отметить эмболию в коронарное русло, спонтанную диссекцию, тромбоз со спонтанным тромболизисом, мышечные «мостики», аномалии КА и атеросклеротическое необструктивное их поражение.

Например, 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 [20].

При наличии миокардиального «мостика» в части КА, проходящей через миофибриллы, в систолу происходит постоянное сужение КА, а при уменьшении времени диастолы, например, при тахикардии, время сужения КА увеличивается еще больше, что может привести к ишемии миокарда, вплоть до некроза.

Одной из крайне редких причин ИМ и MINOCA является спонтанная диссекция КА, которая встречается

как в интактных КА, так и в артериях, пораженных атеросклерозом различной степени тяжести [21].

Наконец, атеросклеротическое поражение КА с наличием «молодых» бляшек, имеющих тонкую фиброзную покрышку и большое липидное ядро, которые могут при различных условиях повреждаться и приводить к частичному или полному тромбозу с последующим спонтанным тромболизисом, также рассматривается как причина MINOCA. В результате может развиваться прерванный ИМ, как и при обструктивном поражении КА, когда зона предполагаемого некроза оказывается заметно меньше или, в очень редких случаях, некроз практически не возникает. В частности, по результатам самого крупного анализа (четырёх больших рандомизированных исследований), посвященного проблеме спонтанного тромболизиса, частота спонтанного восстановления кровотока была достаточно высокой и составляла 15,7% до степени TIMI 3 и 12,6% до степени TIMI 2 [22]. Дополнительным механизмом развития ИМ в случаях спонтанного тромболизиса может быть микроэмболизация дистальных отделов коронарного русла (феномен *no-reflow*). Повреждение атеросклеротических бляшек при необструктивном поражении КА является нередкой причиной MINOCA и встречается в 40% случаев [23,24]. Кроме того, хорошо известно, что атеросклеротическая бляшка может полностью или неполностью располагаться эксцентрично (так называемое «положительное» ремоделирование, при котором не происходит сужения просвета КА, и в то же время существует возможность ее повреждения и развития ИМ).

Возможно сочетание нескольких механизмов возникновения ишемии и некроза миокарда, например, при необструктивной, но поврежденной атеросклеротической бляшке может встречаться тромбофилия [25].

Тромбофилия может быть нередкой причиной MINOCA, на что указывается в работе Da Costa с соавт., которые обнаружили встречаемость тромботических нарушений у 19% больных с данной патологией [26], а по данным мета-анализа частота данного нарушения составляет в среднем 14% [6]. Однако в реальной клинической практике скрининг на выявление тромбофилии выполняется очень редко.

Таким образом, «диагноз» MINOCA является собирательным/синдромным понятием и встречается при достаточно большом и разнообразном количестве сердечных и несердечных причин.

## Эпидемиологические аспекты MINOCA

Распространенность MINOCA хорошо представлена в мета-анализе S. Pasupathy с соавт. (2015), основанном на 27 клинических исследованиях и регистрах с участием 176502 последовательно включенных па-

циентов с ИМ, которым выполнялась КАГ: MINOCA встречался в диапазоне от 1% до 14%, и в среднем составлял 6%.

В этом же обзоре [6] был определен ряд особенностей MINOCA: встречаемость в несколько более молодом возрасте (58,8 против 61,3 лет;  $p < 0,001$ ), 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 клиническими предикторами ИМ без атеросклеротической обструкции коронарного русла [25].

Однако есть и противоположные данные отечественных авторов, которые установили у больных с MINOCA статистически значимо более высокий возраст, большую частоту артериальной гипертонии и диабета, меньшую частоту курения и одинаковую встречаемость дислипидемии [26].

### **Диагностические критерии и методы диагностики при MINOCA**

Основными диагностическими критериями MINOCA считаются [27]:

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 перфузионной визуализации миокарда – уменьшение объема жизнеспособного миокарда);

2. исключение обструктивной ИБС (отсутствие стеноза  $\geq 50\%$  по данным КАГ);

3. отсутствие других клинически значимых причин развития ИМ, например, таких как сердечная травма.

Нам представляется, что, кроме перечисленных клинических и инструментальных критериев повреждения миокарда, обязательным признаком должно быть наличие положительных биомаркеров некроза миокарда (увеличение концентрации высокочувствительных тропонинов).

Продолжая диагностическую концепцию данного синдрома, следует подчеркнуть первостепенную важность исключения причин ишемического генеза MINOCA (ТЭЛА, миокардит, кардиомиопатии), которые могут имитировать ишемический ИМ. В этих случаях тактика ведения пациентов принципиально другая, а эффективность лечения и прогноз во многом

определяются своевременностью установления правильного диагноза.

Комментируя приведенные методы диагностики и дифференциальной диагностики при MINOCA, следует отметить, что, например, повышение уровня высокочувствительных тропонинов при почечной недостаточности и снижении скорости клубочковой фильтрации могут затруднить исключение диагноза ИМ и требуют динамического исследования крови на биомаркеры некроза миокарда.

При исключении других 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 (Эхо-КГ) 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 Эхо-КГ, высокий уровень С-реактивного белка, магнитно-резонансная томография (МРТ) с гадолинием, позволяющая установить морфологические признаки воспаления (отек, гиперемия, зоны некроза) и провести дифференциацию с инфарктоподобным вариантом миокардита. Диагностическая значимость данного метода при миокардитах настолько высока, что МРТ может рассматриваться как альтернативный метод эндомикардиальной биопсии, которая в реальной практике используется очень редко.

Нередко сложной является диагностика кардиомиопатии Такоцубо, особенно, в острый период заболевания, когда клинические симптомы, ЭКГ-изменения, повышение уровня высокочувствительных тропонинов, возникающие осложнения (отек легких, кардиогенный шок, аритмии) очень напоминают типичное начало ИМ. Однако преимущественно женский пол и молодой возраст, стрессовая ситуация как триггерный фактор в сочетании со следующими признаками:

- отсутствием изменений в эпикардиальных КА при КАГ;
- отсутствием реципрокных изменений и подъема сегмента ST в V1 с возможным удлинением интервала QT на электрокардиограмме;
- большим отношением NT-proBNP/Тропонин I (при кардиомиопатии Такоцубо NT-proBNP повышается более значительно, чем при ИМ, а Тропонин I в отличие от ИМ увеличивается незначительно);
- типичными при Эхо-КГ зонами акинезии и гипокинезии средних и верхушечных отделов и гиперкинезом базальных отделов левого желудочка (ЛЖ);



**Figure 1. ECG of the patient upon admission to the hospital (Sinus rhythm. Incomplete right bundle branch block. ST segment elevation in V3-6, pathological Q wave in I, II, III, aVF, V4-6)**

**Рисунок 1. ЭКГ больной Я. при поступлении в стационар (Ритм синусовый. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Подъем сегмента ST в V3-6, патологический зубец Q в I, II, III, aVF, V4-6)**

• и, наконец, классическим апикальным баллонообразным расширением ЛЖ при выполнении вентрикулографии – подтверждают диагноз кардиомиопатии Такоцубо.

В отдельных случаях различить ИМ и синдром Такоцубо бывает очень сложно, особенно, когда имеется ИБС, и тогда в диагностике синдрома Такоцубо может помочь увеличение продолжительности QTc > 500 мс во время острой фазы и восстановление функции ЛЖ через 2-4 нед.

Так, в одном из наших клинических случаев, возникшем у молодой женщины 32 лет с ангинозным болевым синдромом, очаговыми изменениями на ЭКГ (рис. 1), напоминающими циркулярный ИМ, и небольшим увеличением концентрации высокочувствительного тропонина I до 1,04 нг/мл (норма 0,02 нг/мл) при КАГ не было выявлено никаких изменений. В дальнейшем на основании анамнеза (тяжелая стрессовая ситуация), характерных изменений при Эхо-КГ и вентрикулографии (выраженная гипокинезия нижней трети межжелудочковой перегородки, области верхушки с переходом на нижнюю треть боковой стенки и гиперкинезия базальных отделов ЛЖ) был установлен клинический диагноз кардиомиопатии Такоцубо. Считаем, что вынесение в диагноз еще и ИМ в подобном случае кардиомиопатии излишним, тем

более, что отдаленные результаты, полученные через мес при ЭхоКГ и МРТ-томографии сердца, показали исчезновение очаговых изменений в миокарде левого желудочка.

Другим важным механизмом ишемического повреждения миокарда у пациентов с MINOCA является возникновение коронарспазма, для подтверждения которого необходимо проведение провокационных проб. При этом рекомендуется внутрикоронарное введение ацетилхолина, или, в случае известной коронарной анатомии и отсутствии многососудистого поражения, эргоновина. Памятуя о том, что кокаин и амфетамины могут вызывать коронарспазм, приводящий к развитию MINOCA [28,29], следует обращать внимание на анамнез, и у некоторых пациентов выполнять скрининговое исследование мочи на симпатомиметики. В ряде случаев сосудистый спазм может захватывать микроциркуляторное русло, или возникать без спазма эпикардиальных артерий («микрососудистый спазм»).

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-Эхо-КГ и провокационных медикаментозных проб.

Наследственные тромбофилии с наличием фактора V Leiden, протромбинового варианта G20210A, дефицита фактора XII и белка C и S могут встречаться как при неизмененных, так и при атеросклеротически пораженных КА. При подозрении на тромбофилию как причину MINOCA в случаях отягощенной наследственности, возникновении тромбоза до 50 лет у кровного родственника, тромбоза редкой локализации и неоднократного, любой локализации, беременности, приема оральных контрацептивов необходимы стандартные исследования коагуляционной и антикоагуляционной составляющей гемостаза, а при подозрении на наследственную патологию – выявление генетических мутаций (лейденовская мутация – V фактор, протромбиновая мутация – II фактор и др.). Также следует помнить о приобретенных гиперкоагуляционных состояниях, которые могут предрасполагать к MINOCA, и встречаться при системных заболеваниях соединительной ткани, включая системную красную волчанку, системный васкулит, при антифосфолипидном синдроме, истинной полицитемии и использовании анаболических стероидов или эстрогенов/прогестинов.

### **Оценка прогноза при MINOCA**

Важное место в научных работах, посвященных MINOCA, принадлежит изучению прогноза, при этом указываются достаточно противоречивые данные. Так,

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 [3,30]. Полученные результаты были сопоставимы с данными мета-анализа [6] различных работ, где также общая смертность в течение 12 мес при MINOCA составляла от 2,6% до 6,9%, в среднем – 4,7%, и была достоверно ниже по сравнению с ИМ, связанным с обструктивной ИБС (от 4,3% до 9,0%, и в среднем – 6,7%). Также при ретроспективном анализе результатов исследования AUCITY было установлено, что у больных с 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 одного или двух сосудов оказалась одинаковой, и составляла 3,1% и 3,2% соответственно [31].

В 2-х научных публикациях отечественных авторов при оценке 12-ти месячного прогноза при MINOCA не установлено ни одного смертельного исхода, ИМ или

ревазуляризации [32]. Также и в исследовании Н.В. Дятлова с соавт. в течение года смертельные события не были зарегистрированы [26].

Учитывая такие разноречивые данные госпитального и 12-ти месячного прогноза, которые, возможно, могут быть объяснены различным количеством больных, имеющих как причину MINOCA различные нозологические формы и механизмы его возникновения, для уточнения риска развития неблагоприятных исходов и возможных терапевтических вмешательств требуется накопление информации о больных с необструктивной ИБС, в том числе, данных о частоте развития таких исходов, которые были бы получены проспективно.

### Лечение MINOCA

Переходя к разделу лечения, необходимо отметить, что при MINOCA первостепенное значение имеет диагностика самостоятельных нозологических форм и патогенетических механизмов развития ИМ, что может определять эффективность лечения и прогностические направления – от выздоровления до летального исхода, в связи с чем приводится наш случай своевременной диагностики миокардита.

Больной Т, 32 лет был переведен в нашу клинику в тяжелом состоянии в отделение реанимации с диаг-



**Figure 2.** ECG of the patient upon admission to the hospital (Sinus rhythm. Left axis deviation. Incomplete right bundle branch block and left anterior bundle branch block. Focal changes in the myocardium of the anterior and lateral left ventricle walls)

**Рисунок 2.** ЭКГ больного Т. при поступлении в стационар (Синусовый ритм. Отклонение электрической оси сердца влево. Неполная блокада правой и блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Очаговые изменения в миокарде передней и боковой стенок левого желудочка)

нозом ИМ передней локализации для выполнения первичного ЧКВ. При этом у больного отмечалась нетипичная локализация боли в эпигастрии и правом подреберье, очаговые изменения передне-боковой локализации стенки левого желудочка на ЭКГ (рис. 2), небольшое повышение высокочувствительного тропонина I до 0,096 нг/мл при значительном увеличении общей активности (1624 Е/л) и незначительном (41 Е/л) – МВ фракции креатинфосфокиназы (КФК). Состояние больного осложнялось острой сердечной недостаточностью по малому (ортопноэ, влажные хрипы в легких) и по большому кругам кровообращения (увеличение и болезненность печени, асцит, правосторонний гидроторакс) при артериальном давлении 95/70 мм рт.ст. и тахикардии до 130 уд/мин. Тем не менее, с учетом следующей симптоматики: вирусная инфекция недельной давности, субфебрилитет до 38,0°C, постепенное нарастание клинических проявлений в течении 2-3 дней, молодой возраст при отсутствии факторов риска атеросклероза, минимальное повышение уровня высокочувствительного тропонина I и КФК-МВ фракции при значительном увеличении общей КФК и высокого показателя С-реактивного белка – 40 мг/л, данных Эхо-КГ, где была установлена диффузная гипокинезия стенок левого желудочка, снижение фракции выброса до 24%, трикуспидальная регургитация 3 степени и небольшой выпот в полости перикарда, нами было принято решение расценить данный клинический случай как острый диффузный миоперикардит, не проводить КАГ и назначить 40 мг преднизолона. Хороший клинический эффект проявился в уже в течение первых 2 сут, и больной был переведен из реанимационного отделения. К моменту выписки из стационара (сохранялась прежняя доза преднизолона) при отсутствии жалоб и полной нормализации лабораторных показателей активности воспаления фракция выброса возросла до 52%, трикуспидальная регургитация уменьшилась до 1 степени. Несмотря на то, что данный случай не соответствует критериям MINOCA, так как больному не выполнялась КАГ, тем не менее, он наглядно демонстрирует важность индивидуального диагностического подхода для своевременного установления правильного диагноза, предопределившего высокую эффективность рано начатой патогенетической терапии, что привело к полному клиническому выздоровлению молодого пациента.

В ряде отечественных работ сравнивалась частота использования стандартных лекарственных препаратов у больных с MINOCA и 1-м типе ИМ. В частности, в работе В.В. Рябова с соавт. [32] 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].

Также в работе Н.В. Дятлова с соавт. [26] 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 бета-адреноблокаторов и статинов в группе больных без обструктивного атеросклероза КА.

Важным является то, что проспективных исследований, посвященных лечению пациентов с MINOCA, не проводилось, поэтому пока не представляется возможным ответить на вопрос: могут ли стандартные методы лечения, используемые для пациентов с ИМ с обструкцией КА, быть эффективными и при MINOCA. Таким образом, 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) у пациентов с MINOCA остается открытым [27].

## **Заключение**

Термин MINOCA, возникший в последнее пятилетие, является гетерогенным, синдромным, и не в полной мере соотносится с определением, приводимым в универсальной международной классификации и дефиниции ИМ [34]. В частности, в этом определении указывается, что «термин ИМ следует использовать в тех случаях, когда имеет место доказанный некроз миокарда вследствие длительно острой ишемии миокарда». Иными словами, относить к ИМ случаи некроза миокарда, которые могут встречаться при миокардитах, кардиомиопатиях и др. заболеваниях, и не

иметь механизма длительной острой ишемии, представляется совершенно нелогичным. При этом следует отметить, что в таких случаях одним из возможных механизмов развития некроза может выступать микроваскулярный паттерн [33], который, тем не менее, не представляется нам ведущим и определяющим развитие некроза.

На конгрессе ЕОК в августе 2018 г. были приняты рекомендации 4-го универсального определения ИМ [35], в которых впервые приводится терминология MINOCA и ее новая трактовка. Определяющим здесь 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 термино-

логии MINOCA, приводимой ранее, и подтверждает дискуссионность данного вопроса, существующую и в настоящее время.

Таким образом, на сегодняшний день мы видим эволюцию в терминологии MINOCA, и, на наш взгляд, новое уточненное определение MINOCA является более логичным и приближенным к пониманию сущности этого патологического синдрома, являющегося «предварительным диагнозом» на пути установки правильного диагноза и выбора тактики лечения.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** Authors has not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

- Hochman J.S., Tamis J.E., Thompson T.D. et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:226-32. doi:10.1056/NEJM199907223410402.
- Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Beltrame J.F. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). *J Intern Med.* 2013;273(2):182-85. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02591.x.
- Agewall S., Daniel M., Eurenius L. et al. Risk factors for myocardial infarction with normal coronary arteries and myocarditis compared with myocardial infarction with coronary artery stenosis. *Angiology.* 2012;63(7):500-3. doi:10.1177/0003319711429560.
- Legrand V., Deliege M., Henrard L., et al. Patients with myocardial infarction and normal coronary arteriogram. *Chest.* 1983;82(6):678-85. doi:10.1378/chest.82.6.678
- 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. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201.
- Gerbaud E., Harcaut E., Coste P. et al. Cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imag.* 2012;28(4):783-94. doi:10.1007/s10554-011-9879-1.
- Collste O., Sorensson P., Frick M. et al. Myocardial infarction with normal coronary arteries is common and associated with normal findings on cardiovascular magnetic resonance imaging: results from the Stockholm Myocardial Infarction with Normal Coronaries study. *J Int Med.* 2013;273(2):189-96. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02567.x.
- Aviles R.J., Askari A.T., Lindahl B. et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med.* 2002;346(26):2047-52. doi:10.1056/NEJMoa013456.
- Mansourati J., Da Costa A., Munier S. et al. Prevalence of factor V Leiden in patients with myocardial infarction and normal coronary angiography. *Thromb Haemost.* 2000;83(6):822-5.
- Dacosta A., Tardy-Poncet B., Isaz K. et al. Prevalence of factor V Leiden (APCR) and other inherited thrombophilias in young patients with myocardial infarction and normal coronary arteries. *Heart.* 1998;80(4):338-40. doi:10.1136/hrt.80.4.338.
- Lande G., Dantec V., Trossaert M. et al. Do inherited prothrombotic factors have a role in myocardial infarction with normal coronary arteriogram? *J Intern Med.* 1998;244(6):543-4. doi:10.1111/j.1365-2796.1998.00439.x.
- 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.
- 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.
- Diver D.J., Bier J.D., Ferreira P.E. et al. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-III Trial). *Am J Cardiol.* 1994;74(6):531-7. doi:10.1016/0002-9149(94)90739-0.
- Lanza G.A., Sestito A., Sgueglia G.A. et al. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. *Int J Cardiol.* 2007;118(1):41-7. doi:10.1016/j.ijcard.2006.06.016.

- Da Costa A., Isaz K., Faure E. et al. Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram: A 3-year follow-up study of 91 patients. *Eur Heart J.* 2001;22(16):1459-65. doi:10.1053/ehj.2000.2553.
- 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. doi:10.1253/circj.69.39.
- 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. doi:10.1016/0002-8703(93)90527-G.
- Niccoli G., Scalone G., Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J.* 2015;36(8):475-81. doi:10.1093/eurheartj/ehu469.
- Kardasz I., De Caterina R. Myocardial infarction with normal coronary arteries: a conundrum with multiple aetiologies and variable prognosis: an update. *J Intern Med.* 2007;261(4):330-48. doi:10.1111/j.1365-2796.2007.01788.x.
- Stone G.W., Cox D., Garcia E. et al. Normal flow (TIMI 3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarct trials. *Circulation.* 2001;104(6):636-41.
- 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.
- Reynolds H.R., Srirach 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.
- 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. doi:10.1016/j.ahj.2009.08.004.
- Dyatlov N.V., Lykov Yu.V., Zhelnov V.V., Dvoretzky 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 Russ.) [Дятлов Н.В., Лыков Ю.В., Желнов В.В., Дворецкий Л.И. Некоторые особенности патогенеза острого инфаркта миокарда при неструктурном поражении коронарных артерий. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2017;12(3):260-5].
- Pasupathy S., Tavella R., McRae S., Beltrame J.F. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries - diagnosis and management. *European Cardiology Review.* 2015;10(2):79-82. doi:10.15420/ecr.2015.10.2.79.
- 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. doi:10.7326/0003-4819-115-10-797
- 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.
- 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 non-ST-segment elevation myocardial infarction: analysis from PL-ACS Registry. *Kardiol Pol.* 2010;68(11):1211-7.
- 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.

32. 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. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;11(151):15-21 (In Russ.) [Рябов В.В., Сыркина А. Г., Белокопытова Н. В., и др. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у пациентов с неструктуривным поражением коронарного русла: данные регистра РЕКОРД-3. *Российский Кардиологический Журнал*. 2017;11(151):15-21].
33. Kosmacheva E.D., Kruchinova S.V., Raff S.A., Porkhanov V.A. Myocardial infarction without obstructive changes in the coronary arteries: data from the total register of ACS in the Krasnodar Territory. *Neotlozhnaya Kardiologiya*. 2016;4:3-10 (In Russ.) [Космачева Е.Д., Кручинова С.В., Рафф С.А., Порханов В.А. Инфаркт миокарда без обструктивных изменений коронарных артерий: данные тотального регистра ОКС по Краснодарскому краю. *Неотложная Кардиология*. 2016;4:3-10].
34. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551-67. doi:10.1093/eurheartj/ehs184.
35. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Fourth joint ACC/AHA/WHF universal definition of myocardial infarction *Eur Heart J*. 2018;00:1-33. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.

---

*About the Author*

**Sergey S. Yakushin** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University

---

*Сведения об авторе:*

**Якушин Сергей Степанович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, РязГМУ