

Инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий: современные подходы к диагностике и лечению

Чыонг Хью Хоанг¹, Павел Валерьевич Лазарев^{1*}, Виктор Викторович Майсков^{1,2,3}, Имад Ахмадович Мерай^{1,3}, Жанна Давидовна Кобалава¹

¹ Российский университет дружбы народов
Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

³ Городская Клиническая Больница им. В.В. Виноградова
Россия, 117292, Москва, ул. Вавилова, 61

Инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА) диагностируется при коронарной ангиографии в случае отсутствия анатомически значимых стенозов (<50% сужения просвета) и характеризуется гетерогенностью этиологических факторов. В последнее время предприняты многочисленные попытки изучения механизмов ИМБОКА, а также исследования, направленные на совершенствование диагностических алгоритмов и терапевтических стратегий. Цель настоящего обзора состоит в том, чтобы отразить современные представления об этиологии и патогенезе ИМБОКА, методах обследования пациентов и дифференцированном подходе к лечению. В статье освещены актуальные эпидемиологические данные, особенности популяции пациентов с данным диагнозом, подробно рассмотрены его основные причины. Затронуты вопросы определения ИМБОКА, проблемы классификации других состояний, сопровождающихся повышением тропонина при отсутствии изменений в коронарных артериях. Подчеркивается важность индивидуализации лечебной тактики для отдельных пациентов, стратификации риска повторных сердечно-сосудистых событий. В обзоре приведены основные положения международных согласительных документов, опубликованных ведущими экспертами по проблеме, также обозначены перспективные направления дальнейших исследований.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, коронарная ангиография, инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий, атеротромбоз, коронарный вазоспазм, инфаркт миокарда второго типа.

Для цитирования: Хоанг Ч.Х., Лазарев П.В., Майсков В.В., Мерай И.А., Кобалава Ж.Д. Инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий: современные подходы к диагностике и лечению. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(6):881-891. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-881-891

Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries: Contemporary Diagnostic and Management Approaches

Truong H. Hoang¹, Pavel V. Lazarev^{1*}, Victor V. Maiskov^{1,2,3}, Imad A. Meray^{1,3}, Zhanna D. Kobalava¹

¹ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University)
Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

³ Vinogradov City Clinical Hospital
Vavilova ul. 61, Moscow, 117292 Russia

Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) is diagnosed in the absence of anatomically significant stenoses (<50% of lumen diameter) on coronary angiography and characterized by heterogeneity of etiologic factors. Recently, the mechanisms of MINOCA as well as the performance of diagnostic algorithms and therapeutic strategies have been extensively studied. The purpose of this review is to reflect the current concepts regarding the etiology and pathogenesis of MINOCA, diagnostic work-up methods and individualized treatment approaches. The article covers contemporary epidemiologic data, demographic and clinical patients' characteristics and principal causes of MINOCA. We discuss aspects of disease definition and classification of related conditions involving troponin increase in the presence of normal coronary arteries. The importance of management strategy personalization for individual patients is stressed alongside stratification of risks of recurrent cardiovascular events. This review reflects key points from international consensus statements published by leading experts and suggests promising directions for future research.

Keywords: acute coronary syndrome, coronary angiography, myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, atherothrombosis, coronary vasospasm, type 2 myocardial infarction.

For citation: Hoang T.H., Lazarev P.V., Maiskov V.V., Meray I.A., Kobalava Z.D. Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries: Contemporary Diagnostic and Management Approaches. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(6):881-891. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-881-891

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): spaceman665@gmail.com

Received / Поступила: 04.07.2019

Accepted / Принята в печать: 12.08.2019

Введение

Термин MINOCA (Myocardial Infarction With Non-obstructive Coronary Arteries) был впервые предложен J.F. Beltrame в 2013 г. Он подразумевает отсутствие гемодинамически значимых стенозов (<50%) коронарных артерий (КА) при ангиографии у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) [1]. В Российской Федерации ИМ без обструктивного коронарного атеросклероза (ИМБОКА) впервые упомянут в работе Е.Д. Космачевой и др. [2]. В настоящее время ИМБОКА рассматривается как первоначальный рабочий диагноз, требующий исключения отдельных причин повышения уровня сывороточного тропонина и выполнения комплексного обследования с целью установления специфической этиологии. Гетерогенность механизмов развития ИМБОКА объясняет вариативность подходов к лечению таких больных. Несмотря на недавнюю публикацию согласительных документов Европейского общества кардиологов [3] и Американской ассоциации сердца [4], многие аспекты диагностики и терапии ИМБОКА в клинической практике остаются сложными и требуют дальнейшего изучения [5].

Эпидемиология

В работе М. DeWood и соавт. [6] впервые было установлено, что доля ИМБОКА среди пациентов с ИМ, которым проводили коронарную ангиографию (КАГ) в течение 24 ч после возникновения симптомов, составляет менее 10% всех случаев ИМ. На сегодняшний момент распространенность ИМБОКА, по данным разных авторов, варьирует от 1% до 14% [7,8]. В крупном мета-анализе 27 исследований (n=176502) у 6% больных ИМ, которым выполнялась КАГ, отсутствовала обструкция КА [7]. В Российской Федерации частота ИМБОКА в разных исследованиях колеблется от 4,1% до 14,5% [5,9,10]. В работе Х.Ч. Хоанг и соавт. [11] показано, что среди пациентов с ИМ второго типа (n=175) доля ИМБОКА при КАГ составила 6,9%. Вариация распространенности данного заболевания может быть обусловлена использованием различных определений ИМБОКА разными авторами, например, включением в эту группу пациентов с синдромом Такоцубо или миокардитом [12-14], о чем подробно сказано ниже.

Согласно данным вышеупомянутого мета-анализа [7] ИМБОКА чаще встречается у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST (67% случаев против 33% у пациентов с ИМ с подъемом ST) и у более молодых пациентов (58,8 лет против 61,3 лет у пациентов с окклюзией коронарных артерий). Схожие данные были получены и в работе Е.Д. Космачевой с соавт. (n=3240, 5,7% с ИМБОКА; средний возраст при ИМБОКА 54,3±7,36 года против 69,3±4,06 лет, p<0,001) [2].

Установлено, что среди пациентов с ИМБОКА больше лиц женского пола, чем в популяции больных с обструктивным поражением КА (43% против 24%, p<0,001) [7]. По данным J.S. Hochman с соавт. среди всех случаев (n=2251) ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) ИМБОКА диагностировали у 10,2% женщин и у 6,8% мужчин, в то время как распространенность ИМБОКА при ИМбПST (n=1799) составляет 9,1% для женщин и 4,2% для мужчин [15]. Однако сведения о предрасположенности того или иного пола к развитию указанного состояния значительно разнятся. Например, в работе S. Pasupathy с соавт. лишь 40% пациентов с ИМБОКА были женщинами [7], хотя в других исследованиях [2,16,17] их доля намного превышала 50%, достигая 82% в работе S. Agewall с соавт. [17].

Характерных для ИМБОКА особенностей клинической симптоматики не выявлено: боль за грудиной (86,3% против 87,3%; p=0,63) и признаки сердечной недостаточности (4,4% против 4,5%; p=0,93) встречаются с одинаковой частотой по сравнению с ИМ и обструктивным поражением КА [18].

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ИМБОКА регистрируются реже, чем у других больных ИМ: дислипидемия у 57,2% против 88,8% (p<0,0001), артериальная гипертония у 62,5% против 76,3% (p=0,0017), сахарный диабет у 19,9% против 32,4% (p<0,0001), заболевания периферических сосудов у 4,6% против 11,5% (p=0,0038), инсульт в анамнезе у 1,7% против 11,9% (p<0,001), ИМ в анамнезе у 9,3% против 23,3% (p<0,0001), чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе у 6,9% против 23,4% (p<0,0001) и коронарное шунтирование – у 2,3% против 12,9% (p<0,0001) [2,16]. Однако в мета-анализе пациенты с ИМБОКА характеризовались схожей с предыдущим исследованием частотой выявления таких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, как артериальная гипертония, курение, сахарный диабет,отягощенный семейный анамнез [7], реже выявлялось лишь наличие дислипидемии (21% против 35%; p<0,001).

Определение

Критерии диагноза ИМБОКА, которые были впервые предложены Европейским Обществом Кардиологов в 2017 г. [3], включали: (1) верифицированный ИМ, согласно третьему универсальному определению [19]; (2) отсутствие стеноза ≥50% КА и (3) отсутствие других явных причин развития ИМ.

Вместе с тем по мнению ряда авторов, данное определение являлось слишком широким и включало гетерогенный спектр этиологических факторов, часть из которых непосредственно не связана с развитием ишемии [20]. Было предложено ограничить использование термина ИМБОКА для пациентов с некрозом мио-

карда ишемического генеза [21]. Данная концепция нашла отражение в обновленном четвертом определении ИМ [22], согласно которому структурные изменения миокарда и внесердечная патология, вызывающая повышение уровня тропонина (например, миокардит или тромбоэмболия легочной артерии [ТЭЛА]), рассматриваются отдельно от ИМБОКА и обозначаются как «повышение тропонина без обструкции КА» (рис. 1). Соответственно, для постановки окончательного диагноза ИМБОКА необходимо исключить: (1) явные экстракардиальные причины повышения тропонина (например, сепсис, ТЭЛА); (2) ишемическую болезнь сердца с поражением эпикардиальных сосудов малого диаметра (например, полная окклюзия небольшого сегмента или наличие значимого стеноза дистальной ветви КА); (3) неишемические механизмы повреждения миокарда, имитирующие ИМ (например, миокардит, синдром Такоцубо) [4]. Следует отметить, что роль ишемических механизмов в патогенезе синдрома Такоцубо, характеризующегося транзиторным нарушением локальной сократимости средних сегментов ЛЖ, не соответствующим зоне кровоснабжения одной КА, окончательно не определена [23]. Несмотря на несоответствие данной нозологии определению ИМ, у части таких пациентов предварительным диагнозом может быть ИМБОКА.

Этиология и патогенез

Можно условно выделить следующие основные патофизиологические механизмы развития ИМБОКА: (1) поражение эпикардиальных КА (нарушение це-

лостности атеросклеротической бляшки, диссекция КА), приводящее к их тромбозу, т.е. ИМ первого типа; (2) тромбоз или эмболия в отсутствие изменений стенки КА, (3) эндотелиальная дисфункция (спазм крупных или мелких сосудов) [24,25].

Атеротромбоз

Нарушение целостности атеросклеротической бляшки КА (разрыв, изъязвление, эрозия или геморрагия) может быть одной из частых причин ИМБОКА [26,27], даже в случае невозможности обнаружения тромба при КАГ [3]. С применением внутрисосудистых методов визуализации – ультразвукового исследования (ВСУЗИ) и оптической когерентной томографии (ОКТ) эти находки выявляются примерно у 40% пациентов с исходным диагнозом ИМБОКА [26]. Эрозия бляшек с сохранением целостности фиброзной капсулы является второй по частоте причиной острого коронарного тромбоза после их разрыва, и может обуславливать до 25% всех случаев ИМпST [28], включая эпизоды преходящего тромбообразования с последующим спонтанным тромболизисом [26]. Ввиду высокой стоимости ВСУЗИ и ОКТ нечасто применяются в рутинной практике, а также не использовались в эпидемиологических работах, посвященных ИМБОКА [29].

Роль атеросклеротического поражения КА и его прогрессирования в патогенезе повторного ИМ у больных ИМБОКА была показана А.М. Nordenskjöld с соавт. [30]. Из 9092 пациентов, включенных в регистр, 570 (6,3%) пациентов с ИМБОКА были госпитализированы по поводу повторного ИМ в течение 1,5 лет.

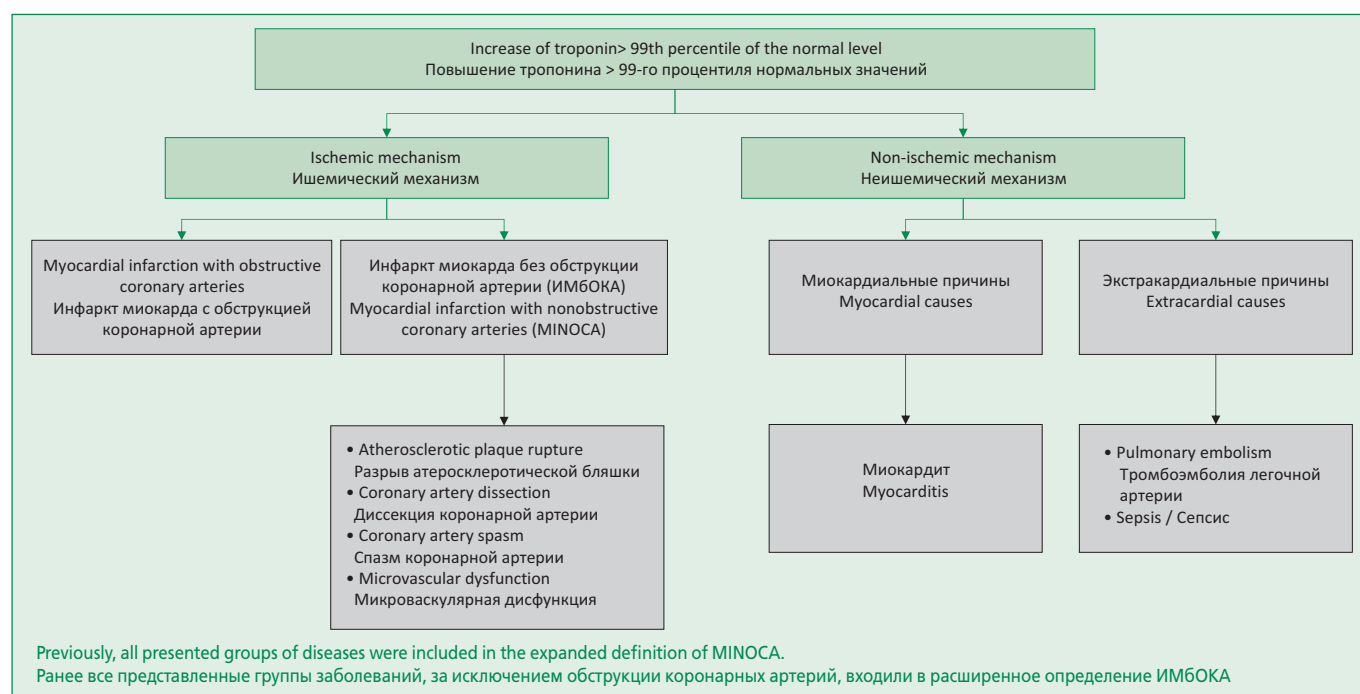


Figure 1. Causes of an acute increase in troponin levels in the absence of significant obstructive coronary arteries.
 Рисунок 1. Возможные причины острого повышения уровня тропонина

Части из них была выполнена КАГ, при этом почти у половины (47%) были выявлены признаки обструкции. Результаты данной работы подчеркивают важность стратификации риска атеросклеротических сердечно-сосудистых событий и ее прямое влияние на прогноз пациентов, поскольку повторные ИМ чаще регистрировались у лиц мужского пола, а также при наличии сахарного диабета, заболевания почек и атеросклероза других локализаций.

Спонтанная диссекция КА

Диссекция КА определяется как спонтанное расщепление ее стенки при внутримышечном кровоизлиянии, которое может произойти при провоцирующем разрыве интимы или в его отсутствие [31], и являться причиной развития ОКС у 1,7-4,0% пациентов [32]. Это заболевание чаще регистрируется среди женщин. Причины возникновения коронарной диссекции до сих пор неясны, однако в большинстве случаев (86%) отмечается присутствие фибромышечной дисплазии, т.е. невоспалительного и неатеросклеротического поражения стенки артерий [33], способного приводить к стенозу, окклюзии, развитию аневризмы или диссекции, часто затрагивающего почечные и внутренние сонные артерии. Сложность диагностики такого состояния при проведении КАГ обусловлена наличием трех вариантов диссекции КА [34]: типичного «классического», который характеризуется появлением двойного просвета (прокрашивание артериальной стенки контрастом с выявлением рентггенегативных пространств) и наблюдается в 29,1% случаев; развитием протяженного стеноза с разной степенью сужения просвета артерии, встречающегося у 67% пациентов; третий тип ангиографически имитирует атеротромбоз с локальным или протяженным стенозом [35]. Для окончательного диагноза может потребоваться использование методов внутрисосудистой визуализации (ОКТ, ВСУЗИ) в связи с их превосходством в выявлении интрамуральных гематом, нарушения целостности интимы, двойного просвета, и в оценке степени истинного сужения просвета сосуда [36].

Коронарный тромбоз/эмболия

Тромбоз может быть патогенетическим механизмом ИМ как в условиях нарушения целостности атеросклеротических бляшек или спазма КА, так и в отсутствие этих факторов [25]. Тромбоз может возникнуть в связи с наследственными или приобретенными нарушениями гемостаза [8,37]. При скрининге на тромбофилию среди пациентов с ИМБОКА частота выявления таких нарушений составила 14% [7]. При обследовании 156 молодых пациентов (мужчины <45 лет, женщины <50 лет) с ИМ E. Maor с соавт. выявили наличие, по крайней мере, одного лабора-

торного показателя, соответствующего возможной тромбофилии в 47% случаев [38]. В популяции ИМБОКА наиболее часто выявляются резистентность фактора V Лейдена, а также дефицит активированного протеина С (у 12% и 3% пациентов, соответственно) [7]. Необходимо также учитывать возможность наличия приобретенных тромбофилий (антифосфолипидный синдром и миелопролиферативные заболевания), хотя их систематическое изучение у больных ИМБОКА не проводилось [3].

Эмболия КА является редкой и недооцененной этиологией ОКС, которая в исследовании T. Shibata с соавт. выявлялась у 2,9% пациентов с ИМ (n=1776), а ее причиной в 73% случаев являлась фибрилляция предсердий [39]. Это состояние может также быть редким осложнением инфекционного эндокардита, как правило, при поражении протезированных клапанов [40]. К другим заболеваниям, связанным с высоким риском тромбоза, относятся кардиомиопатии, сопровождающиеся верхушечным тромбозом левого желудочка, а также миксома или фиброэластома [3,41]. Также вероятна парадоксальная эмболия при наличии открытого овального окна или дефекта межпредсердной перегородки [41]. По данным F.X. Kleber и соавт. парадоксальная эмболия была причиной ИМ у 33 (0,51%) пациентов с дефектом межпредсердной перегородки из 6502 обследованных больных с ИМ [42]. При наличии соответствующего подозрения крайне необходим тщательный анализ КАГ для идентификации эмболии дистальных ветвей КА, а также исключения коронарного происхождения эмбола (из более проксимальных отделов) [43]. Эхокардиография (в том числе, с контрастом) является основополагающим методом выявления внутрисердечных тромбов, которые могут быть причиной развития ИМБОКА эмболического генеза [8].

Спазм эпикардиальных коронарных артерий

Спазм может быть важной причиной преходящей окклюзии эпикардиальной КА, и считается признаком вариантной (вазоспастической) стенокардии, а также одной из возможных этиологий ИМБОКА [44]. В патогенезе указанного состояния обсуждается роль кальций-зависимых и кальций-независимых механизмов, в частности, высокой активности Rho-киназы [45]. По данным ряда исследований спазм КА отмечался примерно у 16-74% пациентов с указанным диагнозом [46,47]. Теоретически к ИМБОКА могут привести повторяющиеся эпизоды вазоспастической стенокардии в покое. Из-за частой невозможности регистрации спонтанного вазоспазма для подтверждения его наличия может потребоваться проведение провокационных проб с эргоновином и ацетилхолином [48,49]. «Золотым стандартом» является внутрикоронарное

введение высоких доз ацетилхолина (20-200 мкг, в течение 3 мин) вслед за нитроглицерином с оценкой реакции при одновременном проведении КАГ [49]. Тест считается положительным при локальном или диффузном уменьшении диаметра крупной КА более чем на 90% по сравнению с исходным состоянием, сопровождающимся появлением характерных жалоб и ишемическими изменениями на ЭКГ. При отсутствии как минимум одного из трех перечисленных критериев результат теста расценивается как отрицательный. В работе P. Ong с соавт. [50] ацетилхолин-индуцируемый спазм наблюдался у 42 (50%) из 86 пациентов с ОКС без обструкции КА, хотя число больных ИМ в этом исследовании было минимальным, и составило 7 (8,1%) участников. Согласно недавно опубликованным данным в отношении провокационных тестов с введением ацетилхолина и/или эргоновина, полученным R.A. Montone с соавт. [49] при обследовании 80 пациентов с ИМБОКА в течение 48 ч после поступления в стационар, положительные результаты регистрировались у 37 (46,2%) пациентов. Следует отметить, что из данного исследования исключались пациенты с миокардитом и синдромом Такоцубо путем проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца или эхокардиографии. Была продемонстрирована безопасность провокационных тестов: нарушения ритма, связанные с процедурой, имели место у 5% пациентов, а серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Что касается клинической значимости, то пациенты с положительным тестом имели значительно худший прогноз в течение 3-летнего наблюдения по сравнению с больными без признаков вазоспазма: среди них отмечалась более высокая частота смерти от любых причин (12 [32,4%] против 2 [4,7%]), сердечной смерти (7 [18,9%] против 0 [0,0%]) и повторной госпитализации по поводу ОКС (10 [27,0%] против 3 [7,0%]), также у них регистрировалось постепенное нарастание симптомов стенокардии, оценивавшихся при помощи Сиэтлского опросника. Важно, что единственным предиктором неблагоприятного исхода в данной группе было прерывание лечения антагонистами кальция во время наблюдения, однако их роль в увеличении выживаемости окончательно не подтверждена [49].

Спазм коронарных микрососудов

Высказано предположение, что спазм коронарных микроартерий является причиной развития ИМБОКА у 25-50% пациентов [44,48]. Это состояние характеризуется преходящей ишемией миокарда, о чем свидетельствуют изменения сегмента ST и возникновение приступов стенокардии при отсутствии обструкции эпикардиальных КА и видимого нарушения коронарного кровотока [43]. Данная патология включает: (1)

снижение резерва коронарного кровотока (отношения средней пиковой коронарной скорости после введения аденозина к ее исходной скорости при ВСУЗИ $< 2,0$) в ответ на сосудорасширяющие стимулы [51], либо (2) наличие депрессии/элевации сегмента ST $\geq 0,1$ мВ или отрицательного зубца T, по крайней мере, в двух смежных отведениях в отсутствие эпикардиального спазма при проведении провокационного теста с ацетилхолином, либо (3) замедление коронарного кровотока, т.е. задержка прохождения ангиографического контраста в покое [48]. Спазм сосудов микроваскулярного русла развивается на фоне эндотелиальной дисфункции, которая может быть как причиной ишемии, так и следствием повреждения миокарда ишемического или неишемического генеза. При проведении стресс-МРТ сердца 40 пациентам с ИМБОКА у 25 (63%) больных выявлены признаки нарушения перфузии миокарда, что косвенно подтверждает наличие микрососудистой дисфункции КА [52]. Однако нарушения перфузии миокарда могут выявляться и у других пациентов с отеком миокарда при проведении МРТ, например, в случае миокардита. Таким образом, основной научной задачей представляется определение роли микрососудистой дисфункции в патогенезе ИМБОКА, т.е. понимание того, является ли она причиной ИМ, или его следствием.

Другие причины

Одной из потенциальных причин развития ИМБОКА являются т.н. миокардиальные мостики, представляющие собой группы мышечных волокон, перекинутых через сегмент КА и суживающих его просвет за счет внешней компрессии [53]. Распространенность миокардиальных мостиков в исследовании E.V. Brolin с соавт. [53] при проведении компьютерной томографии сердца у 58 пациентов с ИМБОКА, включая 15 больных с синдромом Такоцубо, и 58 здоровых лиц, подобранных по полу и составивших контрольную группу – 49% и 53%, соответственно. В связи со схожей частотой выявления указанной аномалии в популяции больных и здоровых лиц был сделан вывод о незначимости их роли в патогенезе ИМБОКА, однако ограничением данного исследования было отсутствие оценки динамической компрессии КА в систолу, предположительно являющейся основным механизмом развития ишемии [54]. Было показано, что преходящее сужение просвета КА $> 75\%$ может сопровождаться ишемическими изменениями в виде возникновения боли за грудиной и смещения сегмента ST на ЭКГ [55].

Спазм и/или диссекция КА могут быть следствием состояний, вызывающих дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, т.е. ИМ второго типа, например, в случае тахикардии, ане-

мии, артериальной гипотонии или тиреотоксикоза [22]. В регистре SWEDEHEART [56] доля ИМБОКА составила почти половину (47,2%) случаев ИМ второго типа среди пациентов (n=1316), которым выполнялась КАГ. Основная проблема верификации указанной эпидемиологической связи заключается в том, что клинические критерии, используемые для диагностики ИМ второго типа, варьируют между различными исследованиями, а постановка данного диагноза не сопровождается выполнением КАГ почти в 2/3 случаев [57]. В этой ситуации наличие ИМБОКА устанавливается при выявлении провоцирующих ИМ факторов и отсутствии данных ангиографических или инвазивных методов визуализации, свидетельствующих в пользу альтернативного диагноза.

Кроме того, у некоторых пациентов этиология ИМБОКА может быть многофакторной, и включать в себя сочетание двух или более механизмов, описанных выше. Определение патогенетического варианта

ИМБОКА крайне важно, так как оно позволит в дальнейшем индивидуализировать лечебную стратегию.

Дифференциальная диагностика

Согласно существующим представлениям [3,4] ИМБОКА считается рабочим диагнозом до выяснения причины заболевания. После выявления отсутствия обструкции КА по данным КАГ необходимо провести двухэтапную диагностику: в первую очередь, исключить все клинические состояния, имитирующие проявления ИМ (т.е., другие заболевания, вызывающие повреждение миокарда [22] – миокардит, синдром Такоцубо, ТЭЛА, кардиомиопатии, сепсис и др.), а затем определить этиологию, лежащую в основе развития ИМБОКА у конкретного пациента (рис. 2). Так, характерным признаком синдрома Такоцубо является выявляемое с помощью эхокардиографии или вентрикулографии баллонообразное расширение полости левого желудочка с последующим восстановлением

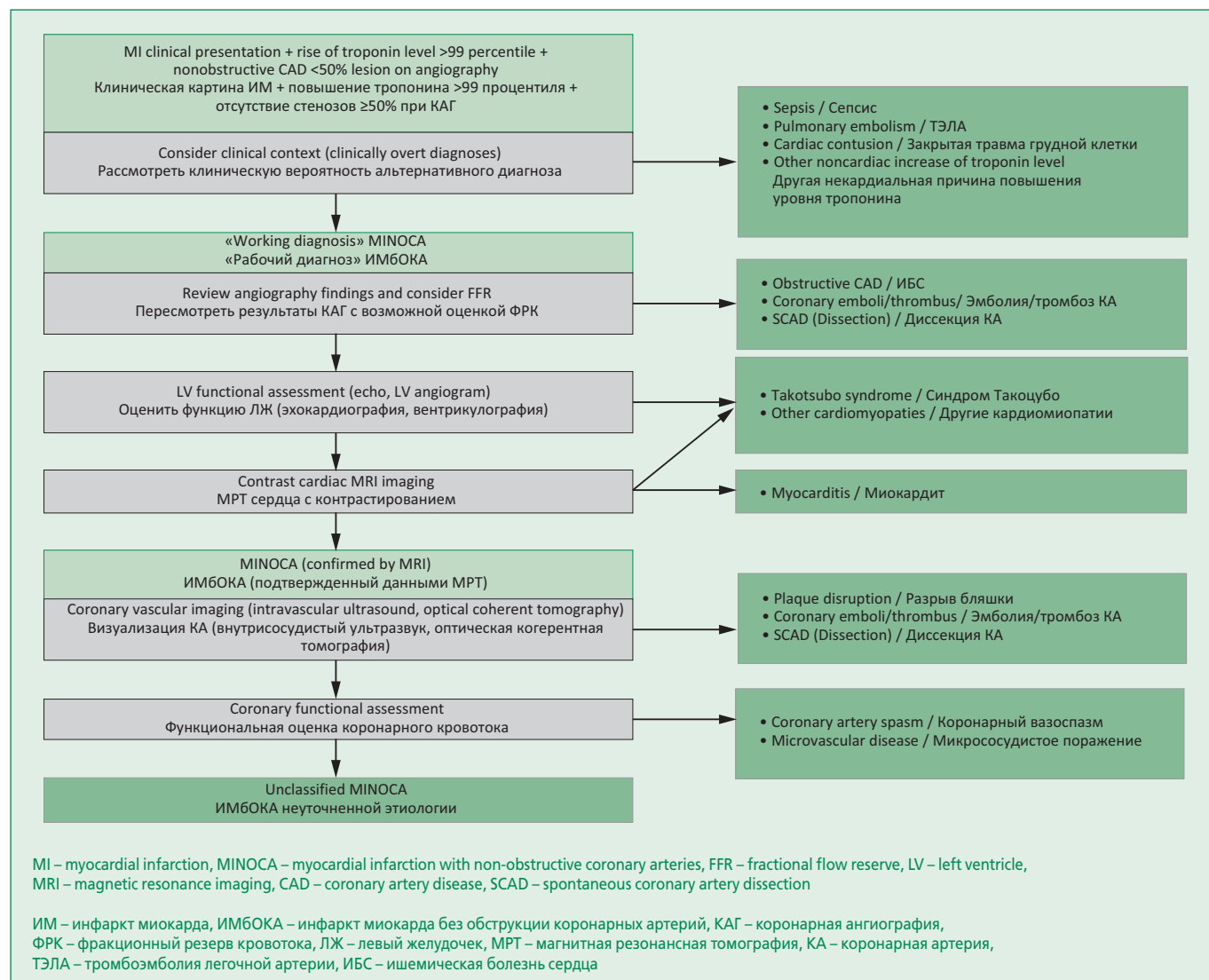


Figure 2. Diagram of the diagnostic algorithm for MINOCA [adapted from 4]
 Рисунок 2. Схема диагностического алгоритма при ИМБОКА [адаптировано из 4]

систолической функции левого желудочка через 3-6 мес [23]. При миокардите полезным является определение воспалительных маркеров, однако основным исследованием считается МРТ сердца, обладающая высокой чувствительностью и специфичностью, а также являющаяся ценным инструментом дифференциальной диагностики поражений миокарда другой этиологии [58]. При выполнении МРТ у 107 больных с ИМБОКА со средней продолжительностью симптомов 6,9 дней признаки миокардита были выявлены у 60% пациентов, а некроз миокарда, синдром Такоцубо и отсутствие патологии отмечались в 16%, 14% и 10% случаев, соответственно [59]. Однако особенности отбора пациентов в эти немногочисленные исследования, к сожалению, не дают общего представления об истинной этиологической картине. Для исключения ТЭЛА в популяции пациентов с ИМБОКА достаточно определения D-димера из-за низкой вероятности наличия этого заболевания (D-димер имеет диагностическую ценность только при отрицательном результате). В исследовании O. Collste с соавт. при проведении компьютерной ангиопульмонографии (n=100) не было зарегистрировано ни одного случая ТЭЛА [13]. Как говорилось выше, вторым шагом при ИМБОКА является определение его специфических причин – например, при использовании ВСУЗИ/ОКТ возможно выявление нарушения целостности атеросклеротической бляшки или диссекции КА, а проведение ацетилхолинового теста необходимо для подтверждения вазоспастической стенокардии или дисфункции эндотелия. При отрицательном ацетилхолиновом тесте рекомендуется введение аденозина с целью определения резерва коронарного кровотока [51], снижение которого <2,5 свидетельствует о микроваскулярной стенокардии, а сохранение на уровне $\geq 2,5$ – об «истинном» синдроме Х. При подозрении на тромбофилию показано проведение скрининговых тестов [3] в сочетании со стандартным исследованием всех составляющих системы гемостаза.

Лечение

Атеросклеротическое коронарное поражение является невыраженным в большинстве случаев ИМБОКА, в связи с чем ценность рутинного применения методов вторичной профилактики, включающей антиагреганты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина (ИАПФ/БРА), бета-адреноблокаторы, ставят под сомнение.

В настоящее время не существует рандомизированных исследований, оценивавших преимущества перечисленных кардиопротекторных средств в популяции больных ИМБОКА. Работа B. Lindahl с соавт. [20] представляет собой, по сути, первый случай изучения

эффективности долгосрочной медикаментозной терапии среди пациентов ИМБОКА. В указанном исследовании, включившем 9136 больных с диагнозом ИМБОКА из регистра SWEDHEART, было показано, что отношение рисков (ОР) развития основных неблагоприятных сердечных событий у пациентов, получавших статины, составило 0,77 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,68-0,87), ИАПФ/БРА – 0,82 (95% ДИ 0,73-0,93). При этом риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть от любой причины или госпитализация по поводу ИМ) был ниже на 23% и 18%, соответственно, по сравнению с больными, не принимавшими данные препараты. В то же время назначение бета-адреноблокаторов и двойной антитромбоцитарной терапии не оказывало значительного влияния на эти исходы, а также на число случаев ишемического инсульта и сердечной недостаточности в течение 4,1 лет наблюдения. Важными ограничениями этого ретроспективного когортного исследования являются гетерогенный характер ИМБОКА и отсутствие специализированного обследования для выявления его основных причин, а также использование медицинской документации для исключения альтернативных диагнозов, что делает невозможной диагностику клинически скрытой патологии [20].

В настоящее время проводится проспективное плацебо-контролируемое исследование MINOCA-BAT (Randomized Evaluation of Beta-Blocker and ACEI/ARB Treatment in MINOCA Patients) с предполагаемым включением 3500 пациентов с ИМБОКА по изучению влияния бета-адреноблокаторов и ИАПФ/БРА на общую смертность, а также на сердечно-сосудистые события в течение одного года, результаты которого позволят определить необходимость указанной терапии в данной популяции больных.

Как было показано, лечение ИМБОКА специфично для каждого пациента, и зависит от выявленной этиологии. При событиях, связанных с нарушением целостности коронарной атеросклеротической бляшки, рекомендуется назначение двойной антитромбоцитарной терапии в течение 1 года с переходом на пожизненный прием одного антиагреганта, несмотря на то, что такая тактика не подтвердила своей эффективности среди всех пациентов с ИМБОКА в регистре SWEDHEART [20,60]. Несмотря на необструктивный характер стенозов, терапия статинами рекомендуется даже при незначительной степени стеноза КА [3]. Риск повторного ИМ или смерти у больных ИМБОКА с признаками нарушения целостности атеросклеротической бляшки составлял $\approx 2\%$ в течение 12 мес [61-63].

Оптимальная медикаментозная терапия диссекции КА остается неопределенной в отсутствие данных проспективных рандомизированных исследований [64]. В частности, не установлена роль антитромбоцитарных

препаратов при спонтанной диссекции КА у пациентов, которым не проводилось стентирование КА. В практике, как правило, назначается долгосрочный прием аспирина, бета-адреноблокаторов, применение клопидогрела в течение 1 года, с добавлением статины при наличии дислипидемии [35,64]. В исследовании J. Saw с соавт., включившем 327 пациентов с диссекцией КА, применение бета-адреноблокатора было ассоциировано со значительным снижением риска рецидива расслоения КА (ОР 0,36; 95%ДИ 0,18-0,73) [34], что может свидетельствовать о важной роли указанной группы препаратов в этой популяции больных. В систематическом обзоре, выполненном В.К. Shamloo с соавт. [65], из 87 пациентов с диссекцией КА, получивших тромболизис, у 60% отмечалось клиническое ухудшение (рецидив болевого синдрома, развитие осложнений ИМ), требовавшее выполнения экстренного чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования. Применение статинов в ретроспективном когортном исследовании у пациентов (n=87) со спонтанной диссекцией КА, в отличие от общей популяции больных ИМБОКА, было связано с рецидивом данного состояния [66]. Хотя этот факт может быть обусловлен тем, что больные, которым не назначалась терапия препаратами данной группы, включались в исследование в более ранний период, сейчас считается, что статины должны применяться только при наличии дислипидемии или атеросклероза других сосудов [4]. Этот пример подчеркивает важность правильной диагностики причины ИМ и необходимость индивидуализации медицинской терапии.

У пациентов с ИМБОКА на фоне тромбоза или эмболии КА антитромбоцитарная или антикоагулянтная терапия является основным методом лечения, однако вопросы объема и продолжительности ее применения остаются нерешенными и требуют проведения дальнейших исследований [4]. При выявлении тромбофилии должна быть назначена соответствующая специфическая терапия [3].

В случае спазма эпикардиальных КА блокаторы кальциевых каналов являются краеугольным камнем терапии [67]. В Японии изучался ингибитор Rho-киназы, назначение которого при рефрактерной микрососудистой стенокардии, обусловленной коронарным микрососудистым спазмом (n=18), ассоциировалось с отрицательными результатами повторного ацетилхолинового теста. При этом попытки применения данного препарата продолжаются у отдельных сложных пациентов, однако не распространились за пределы этой страны [45,68].

Если считать ИМБОКА одной из форм ИМ второго типа, то при наличии факторов, способных привести к дисбалансу между потребностью миокарда в кислоро-

роде и его доставкой, рекомендован специфический подход, направленный на их коррекцию [69].

Сложность в ведении пациентов с ИМБОКА обусловлена наличием различных терапевтических подходов в зависимости от конкретного патофизиологического механизма. Таким образом, лечение должно быть персонализированным в соответствии с основной этиологией, определяющей клиническую картину.

Прогноз

Из-за гетерогенного характера ИМБОКА, данные о прогнозе в различных исследованиях существенно отличаются друг от друга. В большинстве опубликованных работ больные ИМБОКА имели лучший прогноз по сравнению с пациентами с ИМ, сопровождавшимся наличием значимых стенозов КА. Так, в мета-анализе S. Pasupathy с соавт. внутривенная смертность пациентов с ИМБОКА составила 1,1% против 3,2% у пациентов с ИМ со стенозом (ОР 0,37; 95%ДИ 0,2-0,67; p=0,001). Смертность в течение 12 мес также была более низкой: 3,5% против 6,7%, соответственно (ОР 0,59, 95%ДИ 0,41-0,83; p=0,003) [7].

С другой стороны, в исследовании W.Y. Kang с соавт. [70] частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть от любых причин и ИМ) в течение 12 мес у пациентов с ИМБОКА была сопоставима с больными, имевшими значимую обструкцию одной или нескольких КА и составляла 3,1% и 3,2%, соответственно. В дополнение к этим прогнозам A. Grodzinsky с соавт. [71] продемонстрировали, что 25% пациентов с ИМБОКА продолжали испытывать стенокардию через 12 мес после ИМ, что сопоставимо с аналогичным показателем среди других пациентов с ИМ (21,4%; p=0,199) [71]. В исследовании ACUTY D. Planer с соавт. [72] при изучении прогноза ИМБОКА без подъема сегмента ST с использованием метода псевдорандомизации 1:3 между 117 больными с указанным диагнозом и 331 пациентом с ИМ с обструкцией КА выявлено, что одногодичная смертность была статистически значимо выше у пациентов с ИМБОКА (5,2% против 1,6%; ОР 3,44; 95%ДИ 1,05-11,28; p=0,04), и обусловлена преимущественно внекардиальными причинами (3,5% против 0,0%; p=0,005), среди которых чаще встречалась респираторная патология (60%), сепсис (20%) и злокачественные опухоли (20%). Напротив, повторный ИМ и незапланированная реваскуляризация регистрировались с большей частотой у пациентов со значимыми стенозами КА (9,8% против 3,6%; p=0,02; и 8,5% против 0,0%; p=0,002, соответственно). Эти неоднозначные результаты могут быть обусловлены более высокой частотой ИМ второго типа в популяции пациентов с ИМБОКА, т.е. наличием сопутствующих заболеваний, вызывающих увеличение потребности миокарда в кислороде и/или снижение его доставки. В недавней работе K.R. Vaineu с

соавт. показано, что внутрибольничная смертность пациентов с ИМБКА ($n=2092$) составила 0,8%, риск смерти/повторного ИМ за один год равен 5,3%, а риск летального исхода за пять лет составила 10,9% [73]. В крупном наблюдательном исследовании А.М. Norden-skjöld с соавт. ($n=9092$) независимыми предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть от любых причин, повторная госпитализация по поводу ИМ, ишемический инсульт и сердечная недостаточность) у больных ИМБКА в течение 4 лет наблюдения являлись пожилой возраст (ОР 1,05; 95%ДИ 1,04-1,06), сахарный диабет (ОР 1,44; 95%ДИ 1,21-1,70), артериальная гипертензия (ОР 1,25; 95%ДИ 1,09-1,43), курение (ОР 1,38; 95%ДИ 1,15-1,66), перенесенный ИМ (ОР 1,38; 95%ДИ 1,04-2,82), перенесенный инсульт (ОР 1,69; 95%ДИ 1,35-2,11), заболевания периферических сосудов (ОР 1,55; 95%ДИ 1,97-2,23), хроническая обструктивная болезнь легких (ОР 1,63; 95%ДИ 1,32-2,00), снижение фракции выброса левого желудочка (ОР 2,0; 95%ДИ 1,54-2,60), низкий уровень общего холестерина (ОР 0,88; 95%ДИ 0,83-0,94) и высокая концентрация креатинина сыворотки (ОР 1,01; 95%ДИ

1,0-1,03). Эти предикторы крайне похожи на факторы неблагоприятного прогноза у пациентов с ИМ с обструкцией КА [74].

Заключение

Таким образом, в наших знаниях существует много пробелов относительно патофизиологии, ведения и прогноза пациентов с ИМБКА. Основной проблемой при назначении лечения таким больным является гетерогенный характер этиологии их состояния и непропорциональное обобщение существующих терапевтических стратегий. Индивидуализация подхода к пациенту с ИМБКА подразумевает необходимость целенаправленного диагностического поиска с целью верификации механизма развития заболевания и последующего назначения соответствующего лечения.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Beltrame J.F. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). *J Intern Med.* 2013;273(2):182-5. DOI:10.1111/j.1365-2796.2012.02591.x
2. 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].
3. Agewall S., Beltrame J.F., Reynolds H.R., et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J.* 2017;38(3):143-53. DOI:10.1093/eurheartj/ehw149.
4. Tamis-Holland J.E., Jneid H., Reynolds H.R., et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(18):e891-e908. DOI:10.1161/CIR.0000000000000670.
5. 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):765-73 (In Russ.) [Якушин С.С. Инфаркт миокарда с неструктурным 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.
6. DeWood M.A., Spores J., Notske R., et al. Prevalence of Total Coronary Occlusion during the Early Hours of Transmural Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 1980;303(16):897-902. DOI:10.1056/NEJM198010163031601.
7. Pasupathy S., Air T., Dreyer R.P., Tavella R.B. 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.
8. 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.
9. Kruchinova S.V., Kosmacheva E.D., Porkhanov V.A. Comparative Analysis of Demographic, Anamnestic, Clinical-Laboratory and Instrumental Data in Patients with Myocardial Infarction with and Without Obstructive Lesion of Coronary Arteries. *Siberian Medical Journal.* 2018;3(4):69-75 (In Russ.) [Кручинова С.В., Космачева Е.Д., Порханов В.А. Сравнительный анализ демографических, анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных у пациентов с инфарктом миокарда с обструктивным поражением и без обструктивного поражения коронарных артерий. *Сибирский Медицинский Журнал.* 2018;3(4):69-75]. DOI:10.29001/2073-8552-2018-33-4-69-75.
10. 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 неструктурным поражением коронарного русла: данные регистра РЕКОРД-3. *Российский Кардиологический Журнал.* 2017;11(151):15-21]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-11-15-21.
11. Hoang H.T., Kitbalyan A.A., Lazarev P.V., et al. Type 2 myocardial infarction: clinical and demographic features, laboratory and instrumental associations. *RUDN Journal of Medicine.* 2018;22(2):148-58 (In Russ.) [Хоанг Х.Т., Китбальян А.А., Лазарев П.В., и др. Клинико-демографические характеристики, распространенность факторов риска и сопутствующих заболеваний у пациентов с инфарктом миокарда 2-го типа. *Вестник Российского Университета Дружбы Народов.* 2018;22(2):148-58]. DOI:10.22363/2313-0245-2018-22-2-148-158.
12. Lanza G.A., Careri G., Stazi A., et al. Clinical Spectrum and Outcome of Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome and No Obstructive Coronary Atherosclerosis. *Circ J.* 2016;80(7):1600-6. DOI:10.1253/circj.CJ-16-0145
13. Collste O., Sörensson 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 Intern Med.* 2013;273(2):189-96. DOI:10.1111/j.1365-2796.2012.02567.x.
14. Raparelli V., Elharram M., Shimony A., et al. Myocardial Infarction with No Obstructive Coronary Artery Disease: Angiographic and Clinical Insights in Patients with Premature Presentation. *Can J Cardiol.* 2018;34(4):468-76. DOI:10.1016/j.cjca.2018.01.004.
15. Hochman J.S., Tamis J.E., Thompson T.D., et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1999;341(4):226-32. DOI:10.1161/01.CIR.104.3.365.
16. Najib K., Boateng S., Sangodkar S., et al. Incidence and characteristics of patients presenting with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;86:S23-S27. DOI:10.1002/ccd.26043.
17. Agewall S., Daniel M., Eurenus 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.
18. Safdar B., Spatz E.S., Dreyer R.P., et al. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(13):e009174. DOI:10.1161/JAHA.118.009174.
19. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2012;126(16):2020-35. DOI:10.1161/CIR.0b013e31826e1058.
20. Lindahl B., Baron T., Erlinge D., et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2017;135(16):1481-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026336.
21. Pasupathy S., Tavella R., Beltrame J.F. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): The Past, Present, and Future Management. *Circulation.* 2017;135(16):1490-3. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027666.
22. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40(3):237-69. DOI:10.1093/eurheartj/ehy462.
23. Lyon A.R., Bossone E., Schneider B., et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: A Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(1):8-27. DOI:10.1002/ehfj.424.

24. Tavella R., Pasupathy S., Beltrame J.F. MINOCA - A personalised medicine approach. *Int J Cardiol.* 2018;267:54-55. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.05.077.
25. Ibanez B., James S., Agewall S., 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. *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.
26. 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.
27. Kanwar S.S., Stone G.W., Singh M., et al. Acute coronary syndromes without coronary plaque rupture. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(5):257-65. DOI:10.1038/nrcardio.2016.19.
28. Kramer M.C.A., Rittersma S.Z.H., de Winter R.J., et al. Relationship of Thrombus Healing to Underlying Plaque Morphology in Sudden Coronary Death. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(2):122-32. DOI:10.1016/j.jacc.2009.09.007.
29. Jia H., Abtahian F., Aguirre A.D., et al. 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.2013.05.071.
30. Nordenskjöld A.M., Lagerqvist B., Baron T., et al. Reinfarction in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Coronary Findings and Prognosis. *Am J Med.* 2019;132(3):335-46. DOI:10.1016/j.amjmed.2018.10.007.
31. Saw J. Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Can J Cardiol.* 2013;29(9):1027-33. DOI:10.1016/j.cjca.2012.12.018.
32. Nishiguchi T., Tanaka A., Ozaki Y., et al. Prevalence of spontaneous coronary artery dissection in patients with acute coronary syndrome. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care.* 2016;5(3):263-70. DOI:10.1177/2048872613504310.
33. Saw J., Ricci D., Starovoytov A., et al. Spontaneous coronary artery dissection: Prevalence of predisposing conditions including fibromuscular dysplasia in a tertiary center cohort. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(1):44-52. DOI:10.1016/j.jcin.2012.08.017.
34. Saw J., Humphries K., Aymong E., et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Clinical Outcomes and Risk of Recurrence. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(9):1148-58. DOI:10.1016/j.jacc.2017.06.053.
35. Saw J., Aymong E., Sedlak T., et al. Spontaneous coronary artery dissection association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(5):645-55. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001760.
36. Paulo M., Sandoval J., Lennie V., et al. Combined use of OCT and IVUS in spontaneous coronary artery dissection. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(7):830-2. DOI:10.1016/j.jcmg.2013.02.010.
37. Stevens S.M., Woller S.C., Bauer K.A., et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):154-64. DOI:10.1007/s11239-015-1316-1.
38. Maor E., Fefer P., Varon D., et al. Thrombophilic state in young patients with acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis.* 2015;39(4):474-80. DOI:10.1007/s11239-014-1166-2.
39. Shibata T., Kawakami S., Noguchi T., et al. Prevalence, clinical features, and prognosis of acute myocardial infarction attributable to coronary artery embolism. *Circulation.* 2015;132(4):241-50. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015134.
40. Virk H.U.H., Inayat F., Farooq S., et al. Prosthetic aortic valve endocarditis with left main coronary artery embolism: A case report and review of the literature. *N Am J Med Sci.* 2016;8(6):259-62. DOI:10.4103/1947-2714.185040.
41. Crump R., Shandling A.H., Van Natta B., Ellestad M. Prevalence of patent foramen ovale in patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol.* 2000;85(11):1368-70. DOI:10.1016/S0002-9149(00)00772-4.
42. Kleber F.X., Hauschild T., Schulz A., et al. Epidemiology of Myocardial Infarction Caused by Presumed Paradoxical Embolism via a Patent Foramen Ovale. *Circ J.* 2017;81(10):1484-9. DOI:10.1253/circj.CJ-16-0995.
43. Scalone G., Niccoli G., Crea F. Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care.* 2018;8(1):54-62. DOI:10.1177/2048872618782414.
44. Mohri M., Koyanagi M., Egashira K., et al. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet.* 1998;351(9110):1165-69. DOI:10.1016/S0140-6736(97)07329-7.
45. Kikuchi Y., Takahashi J., Hao K., et al. Usefulness of intracoronary administration of fasudil, a selective Rho-kinase inhibitor, for PCI-related refractory myocardial ischemia. *Int J Cardiol.* 2019 Oct 8. pii: S0167-5273(19)33201-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.09.057.
46. Da Costa A., Isaaz 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.
47. Wang C.H., Kuo L.T., Hung M.J., Cherng W.J. Coronary vasospasm as a possible cause of elevated cardiac troponin I in patients with acute coronary syndrome and insignificant coronary artery disease. *Am Heart J.* 2002;144(2):275-81. DOI:10.1067/mjh.2002.123843.
48. Beltrame J.F., Crea F., Kaski J.C., et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J.* 2017;38(33):2565-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehv351.
49. Montone R.A., Niccoli G., Fracassi F., et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: Safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J.* 2018;39(2):91-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehx667.
50. 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.
51. Radico F., Cicchitti V., Zimarino M., De Caterina R. Angina pectoris and myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease: Practical considerations for diagnostic tests. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(5):453-63. DOI:10.1016/j.jcin.2014.01.157.
52. Mauricio R., Srichai M.B., Axel L., et al. Stress Cardiac MRI in Women with Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Clin Cardiol.* 2016;39(10):596-602. DOI:10.1002/clc.22571.
53. Brolin E.B., Brismar T.B., Collste O., et al. Prevalence of Myocardial Bridging in Patients with Myocardial Infarction and Nonobstructed Coronary Arteries. *Am J Cardiol.* 2015;116(12):1833-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.09.017.
54. Nakanishi R., Rajani R., Ishikawa Y. Myocardial bridging on coronary CTA: An innocent bystander or a culprit in myocardial infarction? *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2012;6(1):3-13. DOI:10.1016/j.jcct.2011.10.015.
55. Noble J., Bourassa M.G., Bourassa M.G., et al. Myocardial Bridging and Milking Effect of the Left Anterior Descending Coronary Artery: Normal Variant or Obstruction? *Am J Cardiol.* 1976;37:993-9. DOI:10.1016/0002-9149(76)90414-8.
56. Baron T., Hambraeus K., Sundström J., et al. Impact on Long-Term Mortality of Presence of Obstructive Coronary Artery Disease and Classification of Myocardial Infarction. *Am J Med.* 2016;129(4):398-406. DOI:10.1016/j.amjmed.2015.11.035.
57. Vargas K.G., Haller P.M., Jäger B., et al. Variations on classification of main types of myocardial infarction: a systematic review and outcome meta-analysis. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(7):749-62. DOI:10.1007/s00392-018-1403-3.
58. Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E., 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(33):2636-48. DOI:10.1093/eurheartj/ehv210.
59. Leurent G., Langella B., Fougereou C., et al. Diagnostic contributions of cardiac magnetic resonance imaging in patients presenting with elevated troponin, acute chest pain syndrome and unobstructed coronary arteries. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104(3):161-70. DOI:10.1016/j.acvd.2011.01.005.
60. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315. DOI:10.1093/eurheartj/ehv320.
61. Larsen A.I., Nilsen D.W.T., Yu J., et al. Long-term prognosis of patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction with no significant coronary artery disease (from the HORIZONS-AMI trial). *Am J Cardiol.* 2013;111(5):643-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.11.011.
62. Rossini R., Capodanno D., Lettieri C., et al. Long-term outcomes of patients with acute coronary syndrome and nonobstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2013;112(2):150-5. DOI:10.1016/j.amjcard.2013.03.006.
63. Patel M.R., Chen A.Y., Peterson E.D., et al. Prevalence, predictors, and outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and insignificant coronary artery disease: Results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early. *Am Heart J.* 2006;152(4):641-7. DOI:10.1016/J.AHJ.2006.02.035.
64. Yip A., Saw J. Spontaneous coronary artery dissection-A review. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2015;5(1):37-48. DOI:10.3978/j.issn.2223-3652.2015.01.08.
65. Shamloo B.K., Chintala R.S., Nasur A., et al. Spontaneous coronary artery dissection: aggressive vs. conservative therapy. *J Invasive Cardiol.* 2010;22(5):222-8.
66. Tweet M.S., Hayes S.N., Pitta S.R., et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation.* 2012;126(5):579-88. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105718.
67. Slavich M., Patel R.S. Coronary artery spasm: Current knowledge and residual uncertainties. *IJC Hear Vasc.* 2016;10:47-53. DOI:10.1016/j.ijcha.2016.01.003.
68. Mohri M., Shimokawa H., Hirakawa Y., et al. Rho-kinase inhibition with intracoronary fasudil prevents myocardial ischemia in patients with coronary microvascular spasm. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(1):15-9. DOI:10.1016/S0735-1097(02)02632-3.
69. Sandoval Y., Jaffe A.S. Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(14):1846-60. DOI:10.1016/j.jacc.2019.02.018.
70. 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.
71. Grodzinsky A., Arnold S.V., Gosch K., et al. Angina frequency after acute myocardial infarction in patients without obstructive coronary artery disease. *Eur Hear J Qual Care Clin Outcomes.* 2015;1(2):92-9. DOI:10.1093/ehjqcc/qcv014.
72. Planer D., Mehran R., Ohman E.M., et al. Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: Propensity-matched analysis from the acute catheterization and urgent intervention triage strategy trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(3):285-293. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000606.
73. Baine K.R., Welsh R.C., Alemayehu W., et al. Population-level incidence and outcomes of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Insights from the Alberta contemporary acute coronary syndrome patients invasive treatment strategies (COAPT) study. *Int J Cardiol.* 2018;264:12-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.04.004.
74. Nordenskjöld A.M., Baron T., Eggers K.M., et al. Predictors of adverse outcome in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery (MINOCA) disease. *Int J Cardiol.* 2018;261:18-23. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.03.056.

About the Authors:

Truong H. Hoang – MD, Postgraduate Student, Chair of Internal Medicine with the Subspecialty of Cardiology and Functional Diagnostics named after Academician V.S. Moiseev, RUDN University

Pavel V. Lazarev – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine with the Subspecialty of Cardiology and Functional Diagnostics named after Academician V.S. Moiseev, RUDN University

Victor V. Maiskov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine with the Subspecialty of Cardiology and Functional Diagnostics named after Academician V.S. Moiseev, RUDN University;

Associate Professor, Chair of Endovascular Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Department of Endovascular Surgery, Vinogradov City Clinical Hospital

Imad A. Meray – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine with the Subspecialty of Cardiology and Functional Diagnostics named after Academician Moiseev, RUDN University; Head of the Intensive Care Unit, Vinogradov City Clinical Hospital

Zhanna D. Kobalava – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Medicine with the Subspecialty of Cardiology and Functional Diagnostics named after Academician V.S. Moiseev, RUDN University

Сведения об авторах:

Хоанг Хюй Чьонг – аспирант, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, РУДН

Лазарев Павел Валерьевич – к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, РУДН

Майсков Виктор Викторович – к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, РУДН; доцент, кафедра рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, РНИМУ; зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ГКБ им. В.В. Виноградова

Мерай Имад Ахмадович – к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, РУДН; зав. отделением кардиореанимации, ГКБ им. В.В. Виноградова

Кобалава Жанна Давидовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, РУДН