

ИНФАРКТ МИОКАРДА БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ

А.С. Шилова^{1,2}, А.В. Шерашов¹, Е.С. Першина¹, Д.Ю. Шекочихин^{1,2}, М.Ю. Гиляров^{1,2}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117049 Москва, Ленинский проспект, 8;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Александра Сергеевна Шилова a.s.shilova@gmail.com

Актуальность проблемы инфаркта миокарда (ИМ) без обструктивного атеросклероза коронарных артерий (ИМБОКА) возрастает с каждым годом по мере накопления все большей статистической информации. Согласно текущим представлениям, ИМБОКА отмечается в среднем в 6 % всех случаев ИМ. Диагноз ИМБОКА, согласно 4-му универсальному определению ИМ и согласительному документу рабочей группы по ИМБОКА, может быть установлен при сочетании критериев ИМ с незначимым поражением коронарного русла при проведении коронароангиографии и при отсутствии другой значимой причины повышения уровня тропонина. Как известно, к повышению уровня тропонина в анализах крови могут приводить разнообразные патологические состояния как кардиальной, так и внесердечной природы. Таким образом, возникает потребность уточнения каждого отдельного подозрения на ИМБОКА. Среди методов диагностики ИМБОКА, кроме электрокардиографии, эхокардиографии и коронароангиографии, необходимых для верификации диагноза ИМ, особую значимость имеет магнитно-резонансная томография миокарда с внутривенным контрастным усилением гадолинием, позволяющая отличить ишемическое поражение миокарда от других поражений миокарда различного генеза. Также с целью уточнения причин каждого отдельного случая ИМБОКА информативными являются методы внутрисосудистой визуализации (оптическая когерентная томография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование). С учетом вазоспазма как одного из механизмов развития ишемии миокарда, лежащего в основе ИМБОКА, определенный интерес может иметь проведение фармакологических проб с ацетилхолином, эргоновином. Отдельную значимость в генезе ИМ и ИМБОКА имеет тромбофилия. Анализ полиморфизмов генов, участвующих в синтезе белков свертывающей системы крови, имеет особое значение. Необходимость уточнения причин каждого клинического случая ИМБОКА продиктовано необходимостью назначения адекватной терапии, различной для каждого патогенетического варианта.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, атеросклероз, диагностика инфаркта миокарда, MINOCA, инфаркт миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий, магнитно-резонансная томография сердца, миокардит, синдром такоцубо, алгоритм диагностики инфаркта миокарда

Для цитирования: Шилова А.С., Шерашов А.В., Першина Е.С. и др. Инфаркт миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий: современное состояние проблемы и подходы к диагностике. Клиницист 2018;12 (3–4):10–4.

DOI: 10.107650/1818-8338-2018-12-3-4-10-14

MYOCARDIAL INFARCTION WITH NONOBSTRUCTIVE CORONARY ARTERIES: CURRENT STATE OF THE PROBLEM AND DIAGNOSTIC APPROACHES

A.S. Shilova^{1,2}, A.V. Sherashov¹, E.S. Pershina¹, D.Yu. Shekochikhin^{1,2}, M.Yu. Gilyarov^{1,2}

¹N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Avenue, Moscow 117049, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

The importance of the problem of myocardial infarction (MI) with nonobstructive coronary arteries (MINOCA) increases yearly with accumulation of more statistical data. According to current knowledge, MINOCA on average comprises 6 % of all MI cases. According to the Fourth Universal Definition of MI and the consensus document of the MINOCA task team, MINOCA diagnosis can be made for combination of MI criteria with insignificant coronary artery disease established using coronary angiography and absence of another significant cause of elevated troponin level. As it is known, elevated troponin level in blood test can be caused by various pathological states of the cardiac and extra-cardiac nature. Therefore, every suspected MINOCA case must be confirmed. Among MINOCA diagnostic methods, apart from electrocardiography, echocardiography and coronary angiography necessary for MI verification, the most important are magnetic resonance imaging with intravenous Gadolinium contrast which allows to differentiate ischemic heart disease from other myocardial

disorders of varied genesis. Additionally, the causes of every case of MINOCA can be determined using intravascular visualization methods (optical coherence tomography, intravascular ultrasound imaging). Considering vasospasm is one of the mechanisms of myocardial ischemia underlying MINOCA, pharmacological tests with acetylcholine, ergonovine can be of certain interest. Thrombophilia plays a significant role in MI and MINOCA genesis. Analysis of polymorphisms of genes participating in expression of blood coagulation proteins is of special importance. The necessity of determination of the causes of every MINOCA clinical case is based on the requirement for adequate therapy different for every pathological type.

Key words: myocardial infarction, atherosclerosis, myocardial infarction diagnosis, MINOCA, myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries, cardiac magnetic resonance imaging, myocarditis, takotsubo syndrome, myocardial infarction diagnosis algorithm

For citation: Shilova A.S., Sherashov A.V., Pershina E.S. et al. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: current state of the problem and diagnostic approaches. *Klinitsist = The Clinician* 2018;12 (3–4):10–4.

Введение

В последние годы все больше внимания в согласительных документах, посвященных диагностике и лечению инфаркта миокарда (ИМ), стало уделяться ИМ без обструктивного атеросклероза коронарных артерий (ИМБОКА). Несмотря на относительную терминологическую новизну, попытки осмысления причин, приводящих к данному состоянию, предпринимались уже во 2-й половине XX в. Следует отметить, что в эру до массового внедрения ангиографии основным субстратом исследований являлся секционный материал [1]. За последующие несколько десятилетий шагнули вперед диагностические возможности, были накоплены достаточные статистические данные по проблеме, был побежден изначальный терминологический плюрализм, и в 2017 г. в свет вышел первый согласительный документ Европейского общества кардиологов, посвященный проблеме ИМБОКА (Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries, MINOCA) [2].

Современные представления о проблеме и критерии диагноза

Согласно текущим представлениям средняя распространенность ИМБОКА составляет около 6 % всех случаев ИМ [3]. По сравнению с пациентами с типичным ИМ больные с ИМБОКА моложе, чаще встречаются пациенты женского пола [3, 4]. Несмотря на гетерогенность причин, клиническая картина ИМБОКА не отличается от ИМ с обструктивным атеросклерозом коронарных артерий.

Диагноз ИМБОКА, согласно 4-му универсальному определению ИМ и согласительному документу рабочей группы по ИМБОКА, может быть установлен при сочетании критериев ИМ с незначимым поражением коронарного русла при проведении коронароангиографии и при отсутствии другой значимой причины повышения уровня тропонина (см. таблицу) [2, 5].

Патогенез ИМБОКА

Как известно, к повышению уровня тропонина могут приводить как внутрисердечные (включая острую коронарную патологию, заболевания миокарда и др.),

Диагностические критерии инфаркта миокарда без обструктивного поражения коронарного русла [5]

Diagnostic criteria for myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries [5]

I. Наличие критериев ИМ (4-е универсальное определение)

Повышение и/или снижение уровня маркеров повреждения миокарда (предпочтительно тропонина) в серии измерений при хотя бы одном значении, превышающем 99 перцентиль

и наличие хотя бы одного дополнительного признака ИМ:

- симптомы ишемии;
- изменения на ЭКГ: «новые» значимые изменения сегмента ST–T или блокада левой ножки пучка Гиса, образование патологических зубцов Q;
- возникновение новой зоны нарушения локальной сократимости миокарда или признаки уменьшения объема жизнеспособного миокарда по данным визуализирующих методов исследования;
- внутрисердечный тромбоз по данным ангиографии или аутопсии

I. MI criteria (Fourth Universal Definition)

The detection of a rise and/or fall of cardiac biomarker (preferably cardiac troponin) at least one value in a series of tests above the 99th percentile and

presence of at least one additional sign of MI:

- ischemia symptoms;
- ECG changes: “new” significant ST–T wave changes or left bundle branch block, development of pathological Q waves;
- imaging evidence of loss of viable myocardium or regional wall motion abnormalities;
- identification of an intracoronary thrombus by angiography or autopsy

II. Отсутствие обструктивного поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии:

- a) интактные коронарные артерии (отсутствие стенозов более 30 %);
- b) незначительный атеросклероз коронарных артерий (стеноз от 30 до 50 %)

II. Nonobstructive coronary arteries per coronary angiography:

- a) intact coronary arteries (stenosis less than 30 %);
- b) non-severe coronary atherosclerosis (stenosis between 30 and 50 %)

III. Отсутствие другой доказанной причины развития острого повреждения миокарда

III. No clinically overt cause of acute myocardial infarction presentation

так и внесердечные причины. Среди возможных коронарных механизмов ИМБОКА следует выделять: изъязвление или разрыв эксцентричных атеросклеротических бляшек, спонтанные диссекции коронарных артерий, окклюзии коронарных артерий вследствие расслаивающей аневризмы аорты с вовлечением коронарного синуса, спонтанный внутрикоронарный тромбоз при тромбофилиях, коронарный эмболизм, вазоспазм, расстройства коронарной микроциркуляции [6].

Анализ патогенетических механизмов ИМБОКА в условиях одной популяции был выполнен на основе испанского регистра острого коронарного синдрома IMACORN в 2015–2017 гг. Из 95 человек, соответствовавших критериям диагноза, 27,4 % приходилось на синдром такоубо, в 18,9 % был выявлен разрыв эксцентричной атеросклеротической бляшки, в 10,5 % был обнаружен ИМ 2-го типа, в 10,5 % был подтвержден миокардит, в 8 % ИМБОКА был обусловлен коронарным спазмом, в 5 % выявлена эмболизация коронарных артерий, в 3 % случаев ИМБОКА был обусловлен диссекцией коронарной артерии, в 1,1 % случаев были визуализированы аномалии коронарного русла, в 2,1 % случаев имела место экзогенная интоксикация, приведшая к ИМ. Интересно отметить, что в 11,6 % случаев причина ИМБОКА не была установлена, а еще в 1,1 % случаев имел место не выявленный ранее ИМ с обструктивным поражением коронарного русла [7].

Поскольку одним из критериев диагноза ИМБОКА является отсутствие другой причины повреждения миокарда, возникает необходимость в проведении дополнительных исследований для уточнения этиологии каждого случая повышения уровня тропонина. Также диагноз ИМБОКА применим на время осуществления диагностического поиска.

Способы диагностики

Переходя к обсуждению диагностики ИМБОКА, нельзя обойти вниманием методы, лежащие в основе диагностики ИМ. Изменения на электрокардиограмме при ИМБОКА соответствуют изменениям на электрокардиограмме при ИМ с обструктивным поражением коронарного русла (значимые изменения сегмента ST–T или блокада левой ножки пучка Гиса, образование патологических зубцов Q), при этом в 1/3 случаев отмечается элевация сегмента ST, а в 2/3 случаев – депрессия сегмента ST [3].

При проведении коронароангиографии одним из критериев ИМБОКА, как отмечалось выше, является незначимое поражение коронарного русла (стенозы <50 %). Под малоизмененными коронарными артериями подразумевают интактные коронарные артерии (отсутствие стенозов <30 %) и умеренный атероматоз коронарных артерий (стеноз от 30 до 50 %). Также следует рассмотреть возможность использования дополнительных диагностических модальностей с целью внутрисосудистой визуализации – оптической коге-

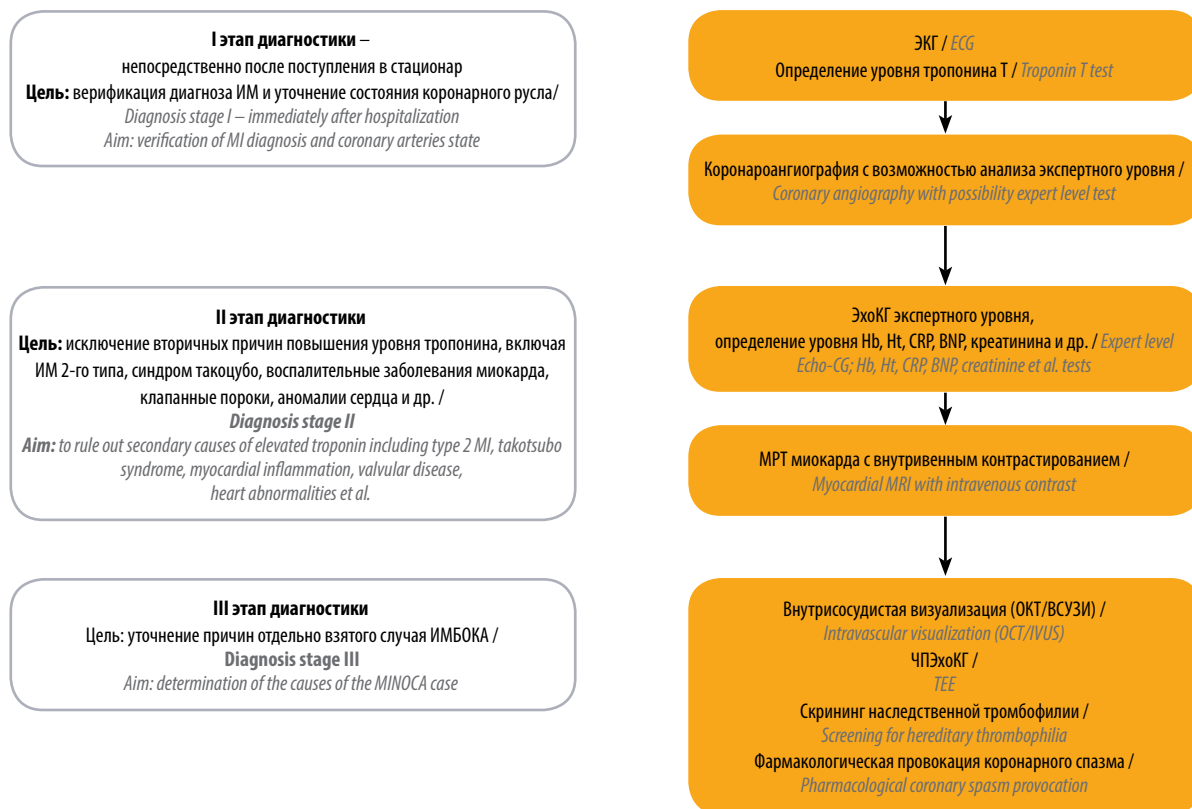
рентной томографии, внутрисосудистого ультразвукового исследования. Данные методики позволяют достоверно определить наличие внутрикоронарного тромбоза, разрыва и эрозирования атеросклеротической бляшки даже при незначительной степени их выраженности [8–10].

Применение эхокардиографии помогает не только в дифференциальной диагностике состояний, ведущих к повышению уровня маркеров повреждения миокарда, но и позволяет уточнить причины эмболического ИМ. Дополнительной возможностью является чреспищеводная эхокардиография. Данный метод исследования позволяет достаточно четко визуализировать внутрисердечные структуры, избегая привычных сложностей, с которыми сталкивается исследователь при трансторакальном ультразвуковом доступе [11]. Также следует отметить возможную пользу от использования внутривенного эхоконтрастирования в выявлении патологического межкамерного сообщения и тромбозов [12, 13].

Безусловно значимым методом дифференциальной диагностики ИМБОКА, обладающим достаточной чувствительностью и специфичностью, является магнитно-резонансная томография (МРТ) миокарда с внутривенным контрастированием гадолинием. Наиболее полные данные о применении МРТ в диагностике ИМБОКА, иллюстрирующие ценность метода, опубликованы в систематическом обзоре S. Pasupathy и соавт. в 2015 г. В обзор были включены данные 1801 больного. В результате анализа причины ИМБОКА распределились следующим образом: у 24 % пациентов был подтвержден ИМ, в 33 % случаев был диагностирован миокардит, в 18 % был выявлен синдром такоубо, у 3 % пациентов по данным МРТ установлен диагноз гипертрофической кардиомиопатии, у 2 % – дилатационная кардиомиопатия, у 7 % пациентов верифицированы другие заболевания миокарда, в том числе амилоидоз, перикардит. При этом следует отметить, что у 26 пациентов значимых изменений при МРТ выявлено не было [3].

Дискутабельной является возможность использования мультиспиральной компьютерной томографии с отсроченным контрастированием. Эффективность данного метода близка к МРТ в диагностике перенесенного ИМ [14]. Также мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий имеет преимущество перед коронароангиографией в визуализации миокардиальных мостиков – возможной причины транзиторной ишемии миокарда [15]. Однако следует отметить, что применение данного метода в диагностике ИМБОКА недостаточно освещено в публикациях и, возможно, требует дальнейших исследований.

Как уже упоминалось выше, одним из коронарных механизмов развития ИМ является вазоспазм. Достоверную возможность верификации коронарного вазоспазма дает проведение специфических проб



Алгоритм диагностики ИМБОКА. ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; ОКТ – оптическая когерентная томография; ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование; ЧПЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография; Hb – гемоглобин; Ht – гематокрит; CRP – С-реактивный белок; BNP – мозговой натрийуретический пептид

MINOCA diagnosis algorithm. ECG – electrocardiography; Echo-CG – echocardiography; OCT – optical coherence tomography; IVUS – intravascular ultrasound; TEE – transesophageal echocardiography; Hb – hemoglobin; Ht – hematocrit; CRP – C-reactive protein; BNP – brain natriuretic peptide

с ацетилхолином или эргоновином. По данным наиболее крупного систематического обзора по ИМБОКА от 2015 г., проба была положительна в 28 % случаев [3]. Однако в связи с отсутствием зарегистрированных фармакологических препаратов на территории Российской Федерации проведение провокационных тестов не представляется возможным.

Отдельным независимым фактором риска развития ИМ как в случае ИМ с обструктивным поражением коронарного русла, так и при ИМБОКА являются наследственные тромбофилии. Мутации генов, приводящих к тромбофилии, были выявлены у 14 % пациентов с ИМБОКА [3]. Данный факт делает скрининг наследственных тромбофилий немаловажным дополнительным методом диагностики ИМБОКА.

Резюмируя вышеописанное, несложно сформировать алгоритм диагностики ИМБОКА в современном стационаре (см. рисунок).

Заключение

Уточнение причин каждого случая повышения уровня тропонина, и ИМБОКА в частности, важно

не столько из академических целей, сколько потому, что позволяет определиться с дальнейшей тактикой ведения пациента, что сказывается на качестве жизни больного и прогнозе. Особенно актуально это в свете необходимости назначения антитромбоцитарных препаратов, одного из краеугольных камней терапии ИМ, и в связи с этим пропорционально возрастающим риском геморрагических осложнений и экономическими затратами на лечение. Также становится очевидной необходимость дальнейшего изучения возможностей диагностики данной патологии с оптимизацией и стандартизацией алгоритмов. К сожалению, несмотря на распространенность ИМБОКА в популяции, в большинстве лечебно-профилактических учреждений на территории Российской Федерации возможности диагностики на этапе стационарной помощи остаются достаточно ограниченными в связи с невозможностью рутинной внутрисосудистой визуализации, ограничений в проведении МРТ миокарда с внутривенным контрастированием. Остается надеяться на дальнейшее улучшение организации диагностики и лечения пациентов с ИМБОКА на территории Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cheitlin M.D., McAllister H.A., de Castro C.M. Myocardial infarction without atherosclerosis. *JAMA* 1975;231(9):951–9. DOI: 10.1001/jama.1975.03240210031015.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Agewall S., Giannitsis E., Jernberg T., Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J* 2011;32(4):404–11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq456.
7. Pais J.L., Izquierdo Coronel B., Galán Gil D. et al. Psycho-emotional disorders as incoming risk factors for myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Cardiol J* 2018;12(1):24–31. DOI: 10.5603/CJ.a2017.0139.
8. Bogale N., Lempereur M., Sheikh I. et al. Optical coherence tomography (OCT) evaluation of intermediate coronary lesions in patients with NSTEMI. *Cardiovasc Revasc Med* 2016;17(2):113–8. DOI: 10.1016/j.carrev.2015.12.007.
9. 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):20–6. DOI: 10.1016/j.ancard.2011.07.011.
10. Opolski M.P., Spiewak M., Marczak M. et al. Mechanisms of myocardial infarction in patients with nonobstructive coronary artery disease: results from the Optical Coherence Tomography Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018 Oct 12. pii: S1936-878X(18)30750-2. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.08.022.
11. Pepi M., Evangelista A., Nihoyannopoulos P. et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2010;11(6):461–76. DOI: 10.1093/ejehoccard/jeq045.
12. Soliman O.I., Geleijnse M.L., Meijboom F.J. et al. The use of contrast echocardiography for the detection of cardiac shunts. *Eur J Echocardiogr* 2007;8(3):S2–12. DOI: 10.1016/j.euje.2007.03.006.
13. Abdelmoneim S.S., Mulvagh S.L. Techniques to improve left atrial appendage imaging. *J Atr Fibrillation* 2014;7(1):85–94. DOI: 10.4022/jafib.1059.
14. Першина Е.С., Синецын В.Е., Мершина Е.А. и др. Оценка диагностической значимости статической перфузии в ангиографическую фазу (КТА) и отсроченного контрастирования миокарда (ДЕСТ) при двухэнергетической компьютерной томографии (ДЭКТ) в визуализации рубцовых изменений миокарда. Сравнение с отсроченным контрастированием при МРТ. Медицинская визуализация 2017;21(4):10–8. [Pershina E.S., Sinitsyn V.E., Merzhina E.A. et al. Myocardial dual-energy(DE) perfusion and delayed enhancement in detection of chronic myocardial scar tissue. Comparison with late gadolinium enhancement MRI. *Meditinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization* 2017;21(4):10–8. (In Russ.)]. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-4-10-18.
15. 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.

ORCID авторов/ORCID of authors:

A.C. Шилова/A.S. Shilova: <https://orcid.org/0000-0002-4092-5222>
 A.B. Шерашов/A.V. Sherashov: <https://orcid.org/0000-0003-2220-5990>
 E.C. Першина/E.S. Pershina: <https://orcid.org/0000-0002-3952-6865>
 Д.Ю. Шекочихин/D.Yu. Shekochikhin: <https://orcid.org/0000-0002-8209-2791>
 М.Ю. Гиляров/M.Yu. Gilyarov: <https://orcid.org/0000-0002-2870-3301>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.