

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Еремкина Т.Я.¹, Сычев И.В.¹, Рыжов А.В.¹, Мадонов К.С.¹, Баймашев А.Ш.¹,
Пушкина Я.А.¹, Гончарова Л.Н.¹

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: tanya.eremkina7@yandex.ru

Острая ишемия миокарда у больных с интактными или малоизмененными венечными сосудами занимает особое место в структуре сердечно-сосудистой патологии. Диагноз инфаркта миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий (ИМБОКА) выставляется при наличии критериев инфаркта миокарда согласно 4-му универсальному определению, отсутствию обструкции венечных сосудов по данным коронарной ангиографии (стеноз КА < 50%) и исключении другой доказанной причины острого повреждения миокарда. В настоящее время распространенность данной патологии варьирует от 1% до 25%. ИМБОКА рассматривается как рабочий диагноз и требует от врача выполнения дополнительного обследования с целью установления причины, лежащей в основе данной патологии. Предложено множество этиопатогенетических механизмов развития ИМБОКА: повреждение «молодых» атеросклеротических бляшек КА, эрозия бляшки с сохранением фиброзной капсулы, спонтанная диссекция венечных артерий, коронарораспизм, тромбоз и эмболия, эндотелиальная дисфункция. Определение патогенетического варианта является крайне важным, поскольку в дальнейшем позволяет индивидуализировать диагностическую и терапевтическую стратегии, однако до сих пор многие вопросы остаются до конца неизученными и дискуссионными. В данном литературном обзоре представлены современные диагностические критерии ИМБОКА, проанализированы и обобщены данные отечественной и зарубежной литературы о распространенности и основных патогенетических механизмах развития данной патологии.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, инфаркт миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий, ИМБОКА, атеросклероз, коронарораспизм.

PATHOGENETIC MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF MYOCARDIAL INFARCTION WITH NONOBSTRUCTIVE CORONARY ARTERIES: MODERN VIEW OF THE PROBLEM

Eremkina T.Ya.¹, Sychev I.V.¹, Ryzhov A.V.¹, Madonov K.S.¹, Baimashev A.Sh.¹,
Pushkina Ya.A.¹, Goncharova L.N.¹

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "National Research Ogarev Mordovia State University", Saransk, e-mail: tanya.eremkina7@yandex.ru

Acute myocardial ischemia in patients with intact or slightly changed coronary vessels occupies a special place in the structure of cardiovascular pathology. The diagnosis of myocardial infarction without obstructive atherosclerosis of the coronary arteries (MINOKA) is made in the presence of criteria for myocardial infarction according to the 4th universal definition, the absence of coronary vascular obstruction according to coronary angiography (CA stenosis < 50%) and the exclusion of another proven cause of acute myocardial damage. Currently, the prevalence of this pathology varies from 1% to 25%. IMBOKA is considered as a working diagnosis and requires the doctor to perform an additional examination in order to establish the cause underlying this pathology. Many etiopathogenetic mechanisms for the development of IMBOK have been proposed: damage to "young" atherosclerotic CA plaques, plaque erosion with preservation of the fibrous capsule, spontaneous dissection of coronary arteries, coronary spasm, thrombosis and embolism, endothelial dysfunction. The determination of the pathogenetic variant is extremely important, since in the future it allows you to individualize the diagnostic and therapeutic strategies, however, until now, many questions remain unexplored and debated. This literature review presents the modern diagnostic criteria of IMBOKA, analyzes and summarizes the data of domestic and foreign literature on the prevalence and main pathogenetic mechanisms of the development of this pathology.

Keywords: myocardial infarction, myocardial infarction with nonobstructive atherosclerosis coronary arteries, MINOCA, atherosclerosis, coronary spasm.

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти в Российской

Федерации и во всем мире и занимают 54%, при этом на долю ишемической болезни сердца (ИБС) в структуре общей смертности приходится 29,1%. Инфаркт миокарда (ИМ) является наиболее частой причиной летальных исходов у пациентов с ИБС [1].

Основным патогенетическим механизмом ИМ традиционно считается прогрессирование атеросклероза, формирование нестабильной бляшки, её разрыв с тромбозом и последующим развитием острой ишемии миокарда. Однако после внедрения в практику чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) обнаружены случаи развития ИМ у больных с интактными, или малоизмененными, коронарными артериями (КА), и в 1982 году появилось одно из первых описаний данного феномена. В настоящее время, по данным отечественной и зарубежной литературы, распространенность ИМ без обструкции КА варьирует от 1% до 25% [2; 3]. Несмотря на удовлетворительную ангиографическую картину, частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 1 года у пациентов с интактными и малоизмененными венечными артериями была сопоставима с больными, имевшими выраженную обструкцию одной или нескольких КА и составляла 3,1%, наблюдалась тенденция к более высокой встречаемости некардиальных смертей [4; 5].

За последние десятилетия были накоплены достаточные статистические данные по проблеме, был побежден изначальный терминологический плюрализм, и в 2017 году в свет вышел первый согласительный документ Европейского общества кардиологов, посвященный проблеме инфаркта миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий - ИМБОКА (Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries, MINOCA) [6].

Необходимо отметить, что ИМБОКА рассматривается как рабочий диагноз и требует от врача выполнения дополнительного обследования с целью установления причины, лежащей в основе данной патологии, и назначения оптимальной медикаментозной терапии.

Цель научного обзора - проанализировать и обобщить данные отечественной и зарубежной литературы об основных патогенетических механизмах, приводящих к развитию инфаркта миокарда при необструктивном поражении коронарного русла.

Эпидемиология ИМБОКА

Распространенность инфаркта миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий колеблется в широком диапазоне: по данным крупных регистров и метаанализа 28 исследований, частота составляет от 1% до 25% [2; 3]. Впервые М. DeWood и соавторами было установлено, что среди пациентов, которым проводили коронарную ангиографию (КАГ) в течение 24 часов после появления симптомов острой ишемии миокарда, необструктивный атеросклероз коронарного русла обнаружен у 10% больных [7]. Согласно данным VIRGO, ИМБОКА выявлен у 11,1% пациентов с ОИМ в возрасте до 55 лет [8]. По результатам крупномасштабного исследования SWEDHEART, включавшего 73 496

больных с острой ишемией миокарда, интактные или малоизмененные венечные сосуды обнаружены у 9,6% больных [9]. В Российской Федерации частота ИМБОКА колеблется от 4,1% до 14,5% [10; 11]. Так, по данным отечественного регистра РЕКОРД-3, заболевание встречается в 4,6% случаев [12].

Широкую вариабельность распространенности инфаркта миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий можно объяснить неодинаковой интерпретацией термина ИМБОКА разными авторами, а также гетерогенностью критериев включения, например больных с миокардитом или синдромом (кардиомиопатией) Такоцубо, в ранее проведенных исследованиях.

Понятие и диагностические критерии ИМБОКА

Диагноз ИМБОКА может быть выставлен после проведения КАГ у пациента, имеющего признаки, соответствующие острому инфаркту миокарда, согласно следующим критериям [13]: 1) наличие критериев ИМ (4-е универсальное определение); 2) отсутствие обструктивного атеросклероза венечных сосудов по данным КАГ: а) интактные КА (отсутствие стенозов более 30%); б) нетяжелый атероматоз КА (стеноз от 30 до 50%); 3) отсутствие другой доказанной причины развития острого повреждения миокарда.

Основным критерием в диагностике ИМ считается повышение уровня высокочувствительного тропонина более 99-го перцентиля. Однако данные изменения биомаркера некроза кардиомиоцитов могут быть обусловлены и другими кардиоваскулярными заболеваниями, а также некардиальной патологией. Таким образом, для постановки заключительного диагноза ИМБОКА необходимо исключить: 1) экстракардиальные причины повышения уровня тропонина, основными из которых считаются: хроническая почечная недостаточность (ХПН), сепсис, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), длительная и/или чрезмерная физическая нагрузка, использование кардиотоксических лекарственных препаратов [14; 15]; 2) ИБС с поражением эпикардиальных сосудов малого диаметра (окклюзия небольшого сегмента или значимый стеноз дистальной ветви КА); 3) повреждения миокарда неишемического генеза (миокардит, синдром Такоцубо) [16].

Основные патогенетические механизмы развития ИМБОКА

Несмотря на относительную терминологическую новизну, попытки осмысления причин, приводящих к ИМ при интактных коронарных сосудах, предпринимались уже во 2-й половине XX в. Предложено значительное число этиопатогенетических механизмов: вазоспастический, метаболический, механизмы, связанные с нарушением коронарной микроциркуляции, эндотелиальной дисфункцией, уменьшением локальной продукции оксида азота, извитостью венечных артерий, патологической восприимчивостью к

кардиальной боли и др. На сегодняшний день наиболее часто встречаемые причины возникновения MINOCA могут быть объединены в группы:

1. ИМБОКА при поражении эпикардальных артерий

Одним из важнейших патофизиологических механизмов, обуславливающим развитие ИМБОКА в 40% случаев, является атеросклеротическое поражение венечных сосудов с формированием «молодых» бляшек, имеющих крупное липидное ядро и тонкую фиброзную покрышку, которая при наличии провоцирующих факторов способна повреждаться и приводить к тромбозу с последующим спонтанным тромболизисом [17; 18]. По результатам Stone G.W., спонтанное восстановление кровотока наблюдалось у 15,7% до степени TIMI 3 и 12,6% до степени TIMI 2 [19]. В данных условиях дополнительным механизмом развития ОИМ может быть феномен no-reflow, характеризующийся дистальной эмболизацией коронарного русла. Также не стоит забывать, что возможно «положительное» ремоделирование, поэтому отсутствие обструктивного атеросклероза венечных артерий по данным КАГ не исключает развитие ОИМ вследствие разрыва и/или эрозии эксцентрично расположенной атеросклеротической бляшки [13]. Для диагностики таких бляшек необходимо использование современных методов внутрисосудистой визуализации - внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) и оптической когерентной томографии (ОКТ). Так, по результатам ВСУЗИ и ОКТ у 40% больных с интактными или малоизмененными венечными сосудами наблюдался инфаркт миокарда 1-го типа [17; 18; 20]. К сожалению, в реальной клинической практике применение данных методов исследования крайне ограничено из-за высокой стоимости.

Второй по частоте причиной острого коронарного тромбоза является эрозия атеросклеротических бляшек, при которой происходит повреждение поверхностных слоев интимы с сохранением целостности фиброзной покрышки. Данная патология обуславливает до 25% всех случаев инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), включая эпизоды преходящего тромбообразования с последующим спонтанным тромболизисом [21].

Спонтанная диссекция коронарных артерий (СДКА) является крайне редкой, но актуальной причиной ОИМ, и выявляется у 1,7-4% пациентов [22]. Характеризуется надрывом интимы сосудистой стенки с образованием ложного просвета, заполненного кровью, т.е. формированием интрамуральной гематомы, суживающей просвет артерии и обуславливающей снижение кровотока. Патология наиболее часто встречается у женщин во время беременности и раннем послеродовом периоде: большинство случаев описаны с девятой недели беременности до третьего месяца после родов [23], что может быть связано с изменением уровня женских половых гормонов, приводящим к структурному ремоделированию сосудистой стенки: изменению содержания эластиновых и коллагеновых

волокон. Кроме того, гемодинамические изменения, происходящие во время беременности, такие как увеличение общего объема крови на 50% и сердечного выброса, также могут способствовать диссекции КА. Нередко СДКА развивается при фибромускулярной дисплазии, которая характеризуется трансформацией гладкомышечных клеток медики в фибробласты, накоплением пучков эластических волокон на границе с адвентицией и формированием «перетяжек», вовлекающих всю стенку сосуда и обуславливающих его сужение. Небольшая доля случаев спонтанной диссекции КА связана с заболеваниями соединительной ткани, такими как синдром Марфана или Элерса-Данлоса [24].

2. ИМБОКА при возникновении несоответствия между доставкой и потребностью миокарда в кислороде

Спазм КА. В 1978 году появились данные о том, что спазм нормальных венечных артерий может служить причиной ИМ. По данным ряда авторов, коронарспазм наблюдается у 3-95% пациентов с ИМБОКА и в среднем составляет 28% [3; 25]. Наиболее часто спазм КА встречается у пациентов азиатской популяции: частота ИМ без обструктивного поражения коронарного русла у корейцев составила 61%, у больных японской национальности достигала 81% [25; 26]. Широкою вариабельность распространения спазма КА можно объяснить этнической принадлежностью пациента, разными триггерными факторами, вызвавшими данное состояние, и критериями для определения спазма.

На сегодняшний день в патогенезе данного состояния рассматривается значение кальций-зависимых и кальций-независимых механизмов, а особенно, высокой активности Rho-киназы [27]. По данным некоторых авторов, развитие ИМБОКА возможно при употреблении кокаина, вызывающего α -адренергическую стимуляцию и провоцирующего спазм КА [28]. Описаны случаи, когда интоксикация этанолом и отмена блокаторов кальциевых каналов вызывали коронарный спазм, приводящий к ОИМ [29; 30]. Также курение сигарет широко распространено среди пациентов с ИМБОКА и может определять спазм сосудов, индуцируя высвобождение тромбксана a_2 , уменьшая продукцию простациклина, стимулируя адренергическую систему и увеличивая генерацию вазопрессина [31]. Amant C. отмечена генетическая предрасположенность к вазоспазму: было показано, что полиморфизм гена рецептора ангиотензина II ассоциирован с повышенной склонностью к спазму ангиографически нормальных коронарных артерий [32].

В большинстве случаев регистрация спонтанного вазоспазма представляет большие трудности, поэтому с целью подтверждения диагноза может потребоваться проведение провокационных проб с эргоновином и ацетилхолином, обладающих достаточной диагностической ценностью и относительной безопасностью. «Золотым стандартом» считается медленное интракоронарное введение 20-50 мкг ацетилхолина. Положительным

ответом считается спазм венечной артерии (>90% по сравнению с исходным диаметром КА), сопровождающийся появлением боли за грудиной и ишемическими изменениями на ЭКГ [33]. По данным Р. Ong и др., ацетилхолин-индуцируемый спазм отмечался у 50% пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без значимого атеросклероза венечных артерий, среди них - ИМБОКА выставлен у 8,1% больных [34].

Тромбоз играет значительную роль в патогенезе ИМ как при нарушении целостности атеросклеротической бляшки или спазме КА, так и в условиях отсутствия данных факторов. Он может возникнуть в связи с нарушениями гемостаза [35]. Тромбофилия - нередкая причина развития ИМБОКА: тромботические нарушения обнаружены у 19% больных с данной патологией [36], а по данным метаанализа, их частота составила в среднем 14% [3].

Врожденные тромбофилии, в том числе дефицит белка C и фактор V, были зафиксированы у 12% пациентов с ИМБОКА. Мутации генов, приводящих к тромбофилии, были выявлены у 14% больных с ИМБОКА [3]. В работе Федоровой С.Б. и др. у 97% пациентов с ОКС и неизменными венечными артериями было выявлено носительство по меньшей мере 1 полиморфного варианта 8 генов тромбоцитарно-ассоциированной системы свертывания крови [37]. Данный факт делает скрининг наследственных тромбофилий немаловажным дополнительным методом диагностики ИМБОКА.

Приобретенные тромбофилии, ассоциированные с заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка и саркоидоз) и использованием пероральных контрацептивов, были описаны у 3% пациентов с ИМБОКА [3; 38]. Неблагоприятное влияние эстрогенов на функцию тромбоцитов подтверждают данные ряда исследований: 34% женщин с ИМБОКА лечились эстрогенами, 2/3 больных - принимали пероральные контрацептивы [38]. Таким образом, крайне важен сбор анамнеза и проведение дополнительных методов обследования с целью выявления тромбофилии, так как данная категория больных требует рассмотрения назначения антитромботической терапии.

Доказано, что длительное курение сигарет влияет на показатели тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного гемостаза: приводит к снижению плазменного уровня тканевого активатора плазминогена, ухудшает выработку эндотелиальной NO-синтазы, фермента, предотвращающего адгезию и агрегацию тромбоцитов, что может вызывать коронарный тромбоз в ангиографически нормальных артериях [23].

Недооцененным этиологическим фактором развития ИМБОКА является эмболия КА, которая выявляется у 2,9% пациентов с ИМ без обструктивного поражения венечных артерий [39]. Она возможна как в эпикардиальные венечные сосуды, так и в микроциркуляторное русло [40]. Мерцательная аритмия является наиболее распространенной причиной эмболии КА и наблюдалась у 73% больных с ИМБОКА [41].

Возможна эмболия венечных артерий фрагментами клапанных вегетаций при инфекционном эндокардите [41]. Реже встречается парадоксальная эмболия при наличии открытого овального окна или дефекта межпредсердной перегородки (ДМП) [42]. При подозрении на данное состояние необходим тщательный анализ коронароангиограммы для идентификации эмболии дистальных ветвей КА и исключения коронарного происхождения эмбола из более проксимальных отделов, а также проведение эхокардиографии с целью визуализации внутрисердечных тромбов, которые могут служить причиной развития ИМБОКА эмболического генеза.

3. *ИМБОКА при эндотелиальной дисфункции (спазм мелких сосудов)*

Не менее распространенной причиной возникновения острой ишемии миокарда является микрососудистый спазм, частота которого колеблется от 25 до 50% у пациентов с ИМБОКА [43]. Данное патологическое состояние характеризуется преходящей ишемией миокарда, о чем свидетельствуют изменения сегмента ST по данным ЭКГ и возникновение характерного болевого синдрома при отсутствии обструктивного поражения эпикардиальных коронарных артерий. Микрососудистый спазм необходимо заподозрить при наличии хотя бы одного из следующих критериев: 1) снижение коронарного резерва в ответ на сосудорасширяющие стимулы; 2) регистрация депрессии или подъема сегмента $ST \geq 0,1$ мВ или отрицательного зубца Т как минимум в двух смежных отведениях, при условии отсутствия эпикардиального спазма во время провокационной пробы; 3) замедление коронарного кровотока [43; 44]. Микрососудистый спазм возникает в результате нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации при эндотелиальной дисфункции, которая может являться как причиной ишемии, так и следствием повреждения миокарда. При проведении стресс-МРТ сердца признаки нарушения перфузии миокарда выявлены у 63% пациентов с ИМБОКА, что косвенно свидетельствует о микрососудистой дисфункции венечных сосудов [45]. Однако данные изменения могут быть обнаружены и при других патологических состояниях, например при миокардитах. Поэтому вопрос о вкладе дисфункции эндотелия в развитие ИМБОКА остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Ряд авторов значительно расширяют определение MINOCA и рассматривают в качестве причин миокардит, ТЭЛА, кардиомиопатию Такоцубо. Однако было предложено ограничить использование термина ИМБОКА для пациентов с некрозом миокарда ишемического генеза, поэтому согласно обновленному 4-му определению ИМ миокардит и ТЭЛА рассматриваются отдельно от ИМБОКА.

Кардиомиопатия Такоцубо встречается у 1,2-2,2% среди всех больных с ОКС, с наибольшей частотой у лиц женского пола в постменопаузе, перенесших значительное физическое или эмоциональное напряжение. Этиология данного состояния до конца не

определена, хотя было предложено множество патогенетических механизмов его развития: катехоламининдуцированный миокардиальный стресс, спазм эпикардиальных артерий, капиллярный спазм [40; 46]. Таким образом, ишемический генез кардиомиопатии Такоцубо окончательно не установлен [47]. Несмотря на это, у значительной доли этих больных в качестве предварительного диагноза может являться ИМБОКА.

У некоторых больных этиология ИМБОКА может быть многофакторной и включать в себя сочетание двух или более механизмов, описанных выше.

Заключение. Таким образом, на данный момент существует много пробелов в знаниях относительно распространенности и механизмов развития ИМ без обструктивного атеросклероза венечных артерий. Определение патогенетического варианта ИМБОКА является крайне важным, поскольку в дальнейшем позволяет индивидуализировать диагностическую и терапевтическую стратегии.

Список литературы

1. Causes of death statistics Data extracted in May 2017. Most recent data: Further Eurostat information, Main tables and Database. Planned article update: September 2018. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular_diseases_statistics&oldid=362634
2. Рябов В.В., Гомбоева С.Б., Шелковникова Т.А., Баев А.Е., Ребенкова М.С., Роговская Ю.В., Усов В.Ю. Магнитно-резонансная томография сердца в дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома у больных необструктивным коронарным атеросклерозом // Российский кардиологический журнал. 2017. №12. С. 47-54.
3. Pasupathy S., Air T., Dreyer R.P., Tavella R., Beltrame J.F. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015. vol. 131. no. 10. P. 861-870.
4. Kang W.Y., Jeong M.H., Ahn Y.K., Kim J.H., Chae S.C., Kim Y.J., Hur S.H., Seong I.W., Hong T.G., Choi D.H., Cho M.C., Kim C.J., Seung K.B., Chung W.S., Jang Y.S., Rha S.W., Bae J.H., Cho J. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? *Int. J. Cardiol*. 2011. vol. 146. no. 2. P. 207- 212.
5. Lanza G.A., Crea F. Acute coronary syndromes without obstructive coronary atherosclerosis: the tiles of a complex puzzle. *Circ. Cardiovasc. Interv*. 2014. vol. 7. P. 278–281.
6. Agewall S., Beltrame J.F., Reynolds H.R., Niessner A., Rosano G., Caforio A.L.P., Caterina R.D., Zimarino M., Roffi M., Kjeldsen K., Atar D., Kaski J.C., Sechtem U., Tornvall P . ESC

working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *European Heart Journal*. 2017. vol. 38. no.3. P. 143–153.

7. DeWood M.A., Spores J., Notske R., Mouser L.T., Burroughs R., Golden M.S., Lang H.T. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1980. vol. 303. no. 16. P. 897-902.

8. Safdar B., Spatz E.S., Dreyer R. P., Beltrame J.F., Lichtman J.H., Spertus J.A., Reynolds H. R., Geda M., Bueno H., Dziura J.D., Krumholz H.M., D’Onofrio G. 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. vol. 7. P. 009174.

9. Lindahl B., Baron T., Erlinge D., Hadziosmanovic N., Nordenskjöld A., Gard A., Jernberg T. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2017. vol. 135. P. 1481–1489.

10. 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. Т. 33. №4. С. 69-75.

11. Якушин С.С. Инфаркт миокарда с необструктивным поражением коронарных артерий (MINOCA) - модный термин или новая диагностическая концепция? // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018. Т. 14. №5. С.765-773.

12. Рябов В.В, Сыркина А.Г., Белокопытова Н.В., Марков В.А., Эрлих А.Д. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у пациентов с необструктивным поражением коронарного русла: данные регистра РЕКОРД-3 // *Российский кардиологический журнал*. 2017. Т. 151. №11. С.15-21.

13. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Chaitman B. R., Bax J. J., Morrow D. A., White H. D. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Journal of the American college of cardiology*. 2018. vol. 72. no. 18. P. 2231–2264.

14. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1 // *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019. Т. 7. № 2. С. 13–23.

15. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 2 // *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019. Т. 7. № 2. С. 24–35.

16. Tamis-Holland J.E., Jneid H., Reynolds H.R., Agewall S., Brilakis E.S., Brown T.M., Lerman A., Cushman M., Kumbhani D.J., Arslanian-Engoren C., Bolger A.F., Beltrame J.F. 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. vol. 139. no. 18. P. e891-e908.
17. Jia H., Abtahian F., Aguirre A.D., Lee S, Chia S., Lowe H., Kato K, Yonetsu T., Vergallo R., Hu S., Tian J., Lee H, Park S., Jang, Y., Owen C. Raffel, O.C., Mizuno K., Uemura S., Itoh T., Kakuta T., Choi S., Dauerman H.L., Prasad A., Toma C., McNulty I., Zhang S., Yu B., Fuster V., Narula J., Virmani R., Jang I. 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. vol. 62. no. 19. P. 1748–1758.
18. Ouldzein H., Elbaz M., Roncalli J., Cagnac R., Carrié D., Puel J., Alibelli-Chemarin M. J. Plaque rupture and morphological characteristics of the culprit lesion in acute coronary syndromes without significant angiographic lesion: analysis by intravascular ultrasound. *Ann. Cardiol. Angiol. (Paris)*. 2012. vol. 61. no. 1. P. 20–26.
19. Stone G.W., Cox D., Garcia E., Brodie B.R., Morice M.C., Griffin J., Mattos L., Lansky A.J., O'Neill W.W., Grines C.L. 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. vol. 104. no. 6. P. 636-641.
20. Scalone G., Niccoli G., Crea F. Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. *Eur. Hear. J. Acute Cardiovasc Care*. 2018. vol. 8. no. 1. P. 54-62.
21. Kramer M.C., Rittersma S.Z., de Winter R.J., Ladich E.R., Fowler D.R., Kutys U.L.R., Carter-Monroe N., Kolodgie F.D., Wa A.C., Virmani I. Relationship of Thrombus Healing to Underlying Plaque Morphology in Sudden Coronary Death. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010. vol. 55. no. 2. P. 122-132.
22. Nishiguchi T., Tanaka A., Ozaki Y., Taruya A., Fukuda S., Taguchi H., Iwaguro T., Ueno S., Okumoto Y., Akasaka T. Prevalence of spontaneous coronary artery dissection in patients with acute coronary syndrome. *Eur. Hear. J. Acute Cardiovasc. Care*. 2016. vol. 5. no. 3. P. 263-270.
23. 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. vol. 261. P. 330–348.
24. Henkin S., Negrotto S.M., Tweet M.S., Kirmani S., Deyle D.R., Gulati R., Olson T.M., Haye S.N. Spontaneous coronary artery dissection and its association with heritable connective tissue disorders. *Heart*. 2016. vol. 102. no. 11. P. 876–881.

25. Kim M.H., Park E.H., Yang D.K., Park T.H., Kim S.G., Yoon J. H., Cha K.S., Kum D.S., Kim H.G., Kim J.S. Role of vasospasm in acute coronary syndrome - insights from ergonovine stress echocardiography. *Circ J.* 2005. vol. 69. no. 1. P. 39-43.
26. 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. vol. 126. no. 6. P. 1305- 1311.
27. Kikuchi Y, Takahashi J, Hao K, Sato K., Sugisawa J., Tsuchiya S., Suda A., Shindo T., Ikeda S., Shioto T., Matsumoto Y., Miyata S., Sakata Y., Shimokawa H . Usefulness of intracoronary administration of fasudil, a selective Rho-kinase inhibitor, for PCI-related refractory myocardial ischemia. *Int J Cardiol.* 2019. vol. 297. P. 8-13.
28. Minor R.L., Scott B.D., Brown D.D., Winniford M.D. Cocaine- induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Ann. Intern. Med.* 1991. vol. 115. P. 797–806.
29. Dimmitt S.B., Beilin L.J., Hockings B.E. Verapamil withdrawal as a possible cause of myocardial infarction in a hypertensive woman with a normal coronary angiogram. *Med. J. Aust.* 1988. vol. 149. P. 218.
30. Williams M.J., Restieaux N.J., Low C.J. Myocardial infarction in young people with normal coronary arteries. *Heart.* 1998. vol. 79. P. 191–194.
31. Gehani A.A., Al- Mulla A.W., Chaikhouni A., Ammar A.S., Mahrous F., Tirkawi R., Ashraf A., Hajar H.A.. Myocardial infarction with normal coronary angiography compared with severe coronary artery disease without myocardial infarction: the crucial role of smoking. *J. Cardiovasc. Risk.* 2001. vol. 8. P. 1–8.
32. Amant C., Hamon M., Bauters C., Richard F., Helbecque N., McFadden E.P., Escudero X., Lablanche J.M., Amouyel P., Bertrand M.E. The angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with coronary artery vasoconstriction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997. vol. 29. P. 486–490.
33. Montone R.A., Niccoli G., Fracassi F., Russo M., Gurgoglione F., Cammà G., Lanza G., Crea F. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: Safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur. Heart J.* 2018. vol. 39. no. 2. P. 91-98.
34. Ong P., Athanasiadis A., Hill S., Vogelsberg H., Voehringer M., Sechtem U. 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. vol. 52. no. 7. P. 523-527.
35. Stevens S.M., Woller S.C., Bauer K.A., Kasthuri R., Cushman M., Streiff M., Lim W. Douketis J. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J. Thromb Thrombolysis.* 2016. vol. 41. no. 1. P. 154-164.

36. Da Costa A., Isaaz K., Faure E., Mourot S., Cerisier A., Lamaud M. 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. vol. 22. no. 16. P. 1459-1465.
37. Федорова С. Б., Кулагина И.В., Рябов В. В. .Полиморфизмы генов гемостаза при остром коронарном синдроме с необструктивным коронарным атеросклерозом.// *Кардиология.* 2019. Т. 59. №10. С. 14-22.
38. Raymond R., Lynch J., Underwood D., Leatherman J., Razavi M. Myocardial infarction and normal coronary arteriography: a 10 year clinical and risk analysis of 74 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988. vol. 11. P. 471-477.
39. Shibata T., Kawakami S., Noguchi T., Tanaka T., Asaumi Y., Kanaya T., Nagai T., Nakao K., Fujino M., Nagatsuka K., Ishibashi-Ueda H., Nishimura K., Miyamoto Y., Kusano K., Anzai T., Goto Y., Ogawa H., Yasuda S. Prevalence, clinical features, and prognosis of acute myocardial infarction attributable to coronary artery embolism. *Circulation.* 2015. vol. 132. no. 4. P. 241-250.
40. Niccoli G., Scalone G., Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur. Heart J.* 2015. vol. 36. no. 8. P. 475-481.
41. 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. vol. 8. no. 6. P. 259-262.
42. Kleber F.X., Hauschild T., Schulz A., Winkelmann A., Bruch L. Epidemiology of Myocardial Infarction Caused by Presumed Paradoxical Embolism via a Patent Foramen Ovale. *Circ. J.* 2017. vol. 81. no. 10. P. 1484-1489.
43. Beltrame J.F., Crea F., Kaski J.C., Ogawa H., Ong P., Sechtem U., Shimokawa H., Bairey Merz C. N. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur. Heart J.* 2017. vol. 38. no. 33. P. 2565-2568.
44. 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. vol. 7. no. 5. P.453-463.
45. Mauricio R., Srichai M.B., Axel L., Hochman J., Reynolds H. Stress Cardiac MRI in Women with Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Clin. Cardiol.* 2016. vol. 39. no. 10. P. 596-602.
46. Roshanzamir S., Showkathali R. Takotsubo cardiomyopathy a short review. *Curr. Cardiol. Rev.* 2013. vol. 9. P. 191—196.
47. Lyon A.R., Bossone E., Schneider B., Sechtem U., Citro R., Underwood S.R., Sheppard M.N., Figtree G.A., Parodi G., Akashi Y.J., Ruschitzka F., Filippatos G., Mebazaa A., Omerovic E.

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. vol. 18. no.1. P. 8-27.