



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijų programa

Klinikinės medicinos institutas

Širdies ir kraujagyslių ligų klinika

Augustė Ryselytė, VI kursas, 14 grupė

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Miokardo infarktas be vainikinių arterijų obstrukcijos ir onkologinių susirgimų ryšys.

Klinikinio atvejo aprašymas ir literatūros apžvalga

**Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA) With Newly
Diagnosed Kidney Cancer. Case Report and Literature Review**

Darbo vadovas

Med. dr. Rokas Šerpytis

Katedros ar klinikos vadovas

Prof. dr. Sigita Glaveckaitė

Vilnius, 2025

Studento elektroninio pašto adresas: auguste.ryselyte@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1.	SANTRUMPOS	3
2.	SANTRAUKA.....	4
3.	ĮVADAS.....	6
4.	KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS.....	8
4.1	Anamnezė	8
4.2	Objektyvus ištyrimas, laboratoriniai, instrumentiniai tyrimai.....	9
4.3	Ligos ir gydymo eiga pirminio stacionarinio gydymo metu	11
4.4	Ligos ir gydymo eiga po pirminio stacionarinio gydymo.....	12
4.5	Ligos ir gydymo eigos baigtys.....	14
5.	LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA	14
6.	LITERATŪROS APŽVALGA IR APTARIMAS	15
6.1	Apibrėžimai.....	15
6.2	Epidemiologija	16
6.3	Etiologija.....	18
6.3.1	Miokardo infarkto be vainikinių arterijų obstrukcijos etiologija.....	18
6.3.2	Inkstų ląstelių karcinomos etiologija	22
6.4	Patofiziologinis miokardo infarkto be vainikinių arterijų obstrukcijos ir inkstų ląstelių karcinomos ryšys	23
6.5	Simptomų persidengimas ir diagnostika	25
6.6	Miokardo infarkto be vainikinių arterijų obstrukcijos gydymas	27
6.7	Inkstų ląstelių karcinomos gydymo įtaka širdies ir kraujagyslių sistemai	28
6.8	Prognozė	30
6.9	Tarpdisciplininės komandos svarba	31
7.	APTARIMAS, IŠVADOS, PASIŪLYMAI	32
8.	LITERATŪROS ŠALTINIAI	34

1. SANTRUMPOS

AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius
AKS – arterinis kraujo spaudimas
ARB – angiotenzino II receptorių blokatorius
AŠA – Amerikos širdies asociacija
BAB – β -adrenoblokatoriai
BNP – B tipo natriuretinis peptidas
EKD – Europos kardiologų draugija
EKG – elektrokardiografija
ILK – inkstų ląstelių karcinoma
IVUS – intravaskulinis ultragarsas
KKB – kalcio kanalų blokatoriai
KS – kairysis skilvelis
KT – kompiuterinė tomografija
MI – miokardo infarktas
MINOVA – miokardo infarktas be vainikinių arterijų obstrukcijos
MKI – multikinazių inhibitorių
MTL – mažo tankio lipoproteinai
NO – azoto oksidas
NSTEMI – miokardo infarktas be ST segmento pakilimo
OCT – optinė koherentinė tomografija
PATE– plaučių arterijos tromboembolija
ŠKL – širdies ir kraujagyslių liga
ŠSD – širdies susitraukimų dažnis
SVAD – spontaniinė vainikinių arterijų disekcija
TNF- α – naviko nekrozės faktorius alfa
TnI – troponinas I
VAL – vainikinių arterijų liga
VAS – vainikinių arterijų spazmas

2. SANTRAUKA

Ivadas. Pacientams miokardo infarktas dažniausiai reikalauja neatidėliotinos medicininės pagalbos, tačiau daliai pacientų, kuriems būdingi tipiniai miokardo infarkto simptomai, koronarinės angiografijos metu reikšmingos vainikinių arterijų stenozės nenustatoma. Tokie atvejai apibrėžiami kaip miokardo infarktas be vainikinių arterijų obstrukcijos. Ši būklė dažnai tampa diagnostiniu iššūkiu dėl heterogeninės etiologijos ir galimų nekardiologinių priežasčių, kurių viena – onkologinės ligos. Šiame darbe pateikiamas sudėtingas klinikinis atvejis, kai 66 metų pacientei miokardo infarkto be vainikinių arterijų obstrukcijos diagnozė padėjo nustatyti iki tol nežinomą kairiojo inksto ląstelių karcinomą. Daugiausia dėmesio skiriama šių dviejų patologijų sąsajų analizei bei tarpdisciplininės specialistų komandos vaidmens vertinimui.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Mokslinės literatūros apžvalga atlikta naudojant tarptautinę duomenų bazę PubMed ir specializuotą Google Scholar informacijos paieškos sistemą. Ypatingas dėmesys skirtas Europos kardiologų draugijos ir Amerikos širdies asociacijos gairėms ir publikacijoms. Paieškai naudoti straipsniai, publikuoti per paskutinius 10 metų, taikant šiuos raktažodžius: „miokardo infarktas be vainikinių arterijų obstrukcijos“, „inkstų ląstelių karcinoma“, „tarpdisciplininė priežiūra“, „širdies magnetinis rezonansas“.

Klinikinio atvejo aprašymas. 66 metų pacientė hospitalizuota dėl staiga prasidėjusio spaudžiančio pobūdžio krūtinės skausmo, plintančio į kairiąją ranką ir lydimu dusulio. Laboratoriniais tyrimais ėnustatytas reikšmingas troponino I koncentracijos padidėjimas nuo 319 ng/l iki 2114 ng/l ir nežymios ST segmento depresijos krūtininėse derivacijose V4–V6. Invazinės koronarinės angiografijos metu reikšmingų vainikinių arterijų pakitimų nenustatyta, todėl diagnozuotas miokardo infarktas be vainikinių arterijų obstrukcijos. Papildomai atlikus širdies magnetinio rezonanso tomografiją, aptikta vietinė apatinės ir apatinės pertvarinės sienelės hipokinezė be randinių pokyčių. Širdies magnetinio rezonanso tomografijos tyrimo metu atsitiktinai aptiktas įtartinas darinys kairiajame inkste. Atlikus detalesnius tyrimus – pilvo organų ultragarsinį tyrimą ir kompiuterinę tomografiją– patvirtinta kairiojo inksto ląstelių karcinoma, III laipsnio pagal ISUP/PSO klasifikaciją, pT3a stadija, be tolimų metastazių. Pacientės atvejis buvo aptartas tarpdisciplininame specialistų (kardiologų, urologų ir onkologų) konsiliume, kurio sprendimu sėkmingai atlikta laparoskopinė kairiojo inksto nefrektomija. Po operacijos pacientė išliko be simptomų, onkologinės ligos recidyvų nenustatyta.

Aptarimas, išvados ir pasiūlymai. Šiuo klinikiniu atveju pabrėžiama sudėtinga ir daugialypė miokardo infarkto be vainikinių arterijų obstrukcijos etiologiją, akcentuojant būtinybę į diferencinę diagnostiką įtraukti galimas nekardiologines šios būklės priežastis, pavyzdžiui, onkologinius

susirgimus. Miokardo infarkto be vainikinių arterijų obstrukcijos ir onkologinės ligos ryšys rodo bendrus pataloginės fiziologijos mechanizmus, rizikos veiksnius, diagnostikos sunkumus bei specifinius gydymo aspektus. Siekiant užtikrinti optimalų paciento gydymą ir priežiūrą, būtinas tarpdisciplininis požiūris, pagrįstas glaudžiu kardiologų, urologų bei onkologų bendradarbiavimu. Ankstyvas pažangių diagnostinių metodų, tokių kaip širdies magnetinio rezonanso tomografija, panaudojimas gali padėti tiksliai nustatyti ligos priežastis ir aptikti su širdimi nesusijusius pataloginius pokyčius. Tolesni moksliniai tyrimai šioje srityje galėtų užtikrinti ankstyvesnę diagnostiką, pagerinti gydymo rezultatus ir palankiau paveikti prognozę pacientams, turintiems šį sudėtingą klinikinį derinį.

Raktažodžiai: miokardo infarktas be vainikinių arterijų obstrukcijos, inkstų ląstelių karcinoma, tarpdisciplininė priežiūra, širdies magnetinis rezonansas.

ABSTRACT

Background. Although patients can present with classical myocardial infarction symptoms requiring urgent evaluation, a subset exhibits no significant obstructive lesions on coronary angiography, revealing a distinct clinical entity known as myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. This report presents a novel case of a 66-year-old woman highlighting the coexisting myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries and newly diagnosed renal cell carcinoma. We provide an in-depth analysis of potential pathophysiological links between these two conditions, emphasizing systemic inflammation, endothelial dysfunction, oxidative stress, hypercoagulability, and coronary vasospasm.

Materials and Methods. A review of the scientific literature was conducted using the international database *PubMed*, the specialized information search system *Google Scholar*, and the guidelines of the European Society of Cardiology. The search was performed using the following keywords: “myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries,” “renal cell carcinoma,” “multidisciplinary approach“, “cardiovascular magnetic resonance.” A clinical case was analyzed and special attention is given to exploring the possible relationship between these two pathologies and the importance of a multidisciplinary team of specialists.

Clinical case description. The patient presented with acute chest pain radiating to the left arm, dyspnoea, elevated high-sensitivity troponin I (319 ng/l to 2114 ng/l), and mild ST depressions in V4–V6. Invasive coronary angiography showed no significant changes leading to a diagnosis of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. A cardiovascular magnetic resonance was performed and detected local hypokinesis in the inferoseptal and inferior left ventricular walls

without a scar. Accidentally, a mass in the left kidney was observed. An abdominal ultrasound and subsequent computed tomography confirmed the diagnosis of renal cell carcinoma in the lower pole of the left kidney without distant metastasis. A multidisciplinary discussion led to a successful laparoscopic nephrectomy and remission.

Discussion, Conclusions and Recommendations. This clinical case exemplifies the multifaceted nature of clinical presentations and highlights the importance of considering non–cardiac causes, such as newly diagnosed renal cancer, in the differential diagnosis of myocardial infarction with non–obstructive coronary arteries. The coexistence of myocardial infarction with non–obstructive coronary arteries and malignancy emphasizes similar pathological mechanism, shared risk factors, diagnostic complexities, and unique treatment considerations. A comprehensive multidisciplinary approach involving cardiology, nephrology, and oncology is essential for optimal patient management. Early utilization of advanced cardiac imaging techniques, such as cardiac magnetic resonance imaging, can help clarify etiology and potentially reveal extracardiac abnormalities. Further research may facilitate early diagnosis and enhance clinical outcomes, contributing to better prognoses for patients affected by this challenging clinical combination.

Keywords: myocardial infarction with non–obstructive coronary arteries, renal cell carcinoma, multidisciplinary approach, cardiovascular magnetic resonance.

3. ĮVADAS

Miokardo infarktas be vainikinių arterijų obstrukcijos (MINOVA) yra klinikinis sindromas, kuriam būdingi miokardo infarkto (MI) požymiai, tačiau koronarinės angiografijos metu nenustatoma reikšminga obstrukcinė vainikinių arterijų liga (VAL), t. y. stenozės neviršija 50 % pagrindinėse vainikinėse arterijose. Miokardo infarktas be vainikinių arterijų obstrukcijos diagnozuojamas tik atmetus alternatyvias miokardo pažeidimo priežastis (1, 2). Nors ši patologija pirmą kartą aprašyta XX a. pirmoje pusėje, didesnis mokslinis susidomėjimas prasidėjo tik XX a. pabaigoje. Iki XX a. vidurio VAL diagnozė buvo patvirtinama atlikus elektrokardiografiją (EKG): MI – esant patologinėms Q bangoms, išemija – pagal T bangų pokyčius, o miokardo pažeidimas – remiantis ST segmento pakitimais (3). Šiuo metu MINOVA diagnozuojama apie 5–10 % visų ūminių MI pacientų, kuriems dėl atliekama vainikinių arterijų angiografija (4). Nors ir MINOVA nustatoma vis dažniau, šios būklės diagnostika ir gydymas išlieka sudėtingi dėl heterogeninės etiologijos. Klinikinėje praktikoje svarbu įvertinti visas galimas priežastis, slypinčias už MINOVA diagnozės, įskaitant vainikinės arterijos aterominės plokštelės plyšimą, spontatinę vainikinių arterijų disekaciją (SVAD), vainikinių arterijų spazmą (VAS), mikrovaskulinę vainikinių arterijų disfunkciją,

Takotsubo kardiomiopatiją, miokarditą, vainikinių arterijų tromboemboliją, įvairias II tipo MI formas ir neaiškios kilmės atvejus. Pagrindiniai MINOCA patofiziologiniai mechanizmai yra endotelio disfunkcija ir sisteminis uždegimas, kurie mažina azoto oksido (NO) prieinamumą, skatina protrombinės būklės vystymąsi ir lemia mikrovaskulinės kraujotakos sutrikimus. Šie procesai dažnai nustatomi esant sisteminėms uždegiminėms ligoms, tokioms kaip eozinofilinė granulomatozė su poliangitu, taip pat piktybiniais navikams, įskaitant inkstų ląstelių karcinomą, kai dėl lėtinio uždegimo ir padidėjusios prouždegiminių citokinų ekspresijos gali išsivystyti mikrovaskulinė disfunkcija (5,6). Šiame darbe aprašomas klinikinis MINOVA su naujai diagnozuota inkstų ląstelių karcinoma (ILK) atvejis ir pateikiama literatūros apžvalga, analizuojanti galimus patologinės fiziologijos ir klinikinius šių dviejų ligų ryšius.

DARBO TIKSLAS

Šio darbo tikslas – išnagrinėti galimą MINOVA ir onkologinių susirgimų ryšį, remiantis naujausiais moksliniais duomenimis bei klinikiniu pavyzdžiu.

DARBO UŽDAVINIAI

1. Pristatyti klinikinį atvejį apie MINOVA ir atsitiktinai rastą ILK.
2. Apžvelgti mokslinę literatūrą apie miokardo infarkto be vainikinių arterijų obstrukcijos ir ILK etiologinius mechanizmus.
3. Įvertinti galimus patologinės fiziologijos ryšius tarp onkologinių susirgimų, ypač ILK, ir MINOVA išanalizuojant mokslinių tyrimų duomenis apie sisteminio uždegimo, oksidacinio streso ir endotelio disfunkcijos vaidmenį abiejų patologijų patogenezėje.
4. Aptarti pažangių vaizdinimo tyrimų reikšmę miokardo infarkto be vainikinių arterijų obstrukcijos diagnostikoje.
5. Pabrėžti tarpdisciplininės specialistų komandos svarbą diagnozuojant ir gydant pacientus.

4. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

Laiko juosta

2021 m. rugpjūčio 1 d. vakaras	Hospitalizuota įtariant ūminį koronarinį sindromą, NSTEMI.
2021 m. rugpjūčio 2 d.	Koronarografija be reikšmingos obstrukcijos, įtariama MINOVA.
2021 m. rugpjūčio 24 d.	Pakartotinė hospitalizacija dėl būklės pablogėjimo.
2021 m. rugpjūčio 26 d.	Širdies MRT tyrimo metu atsitiktinai rastas kairiojo inksto apatinio poliaus darinys, įtariama inkstų ląstelių karcinoma.
2021 m. spalio 11 d.	Atlikta kairiojo inksto nefrektomija.

Paaškinimai: NSTEMI – miokardo infarktas be ST segmento pakilimo, MINOVA – miokardo infarktas be vainikinių arterijų obstrukcijos, MRT – širdies magnetinio rezonanso tomografija

4.1 Anamnezė

Nusiskundimai ir ligos anamnezė: 2021 metų rugpjūčio 1 dieną apie 20 valandą vakaro 66 metų pacientė fizinio krūvio metu, šokant valsą, pajuto stiprų, spaudžiančio pobūdžio krūtinės skausmą, kurį lydėjo oro trūkumas. Skausmas plito į kairę ranką ir užtruko apie 30 minučių. Pacientė išsikvietė greitąją medicinos pagalbą, kurios buvo pristatyta į Vilniaus miesto klinikinės ligoninės Skubios pagalbos priėmimo skyrių. Ten atliktais tyrimais aptiktas troponino I (TnI) didėjimas nuo 87 ng/l iki 319 ng/l. Dėl įtariamo ūminio MI be ST segmento pakilimo (NSTEMI) pacientė hospitalizuota tolesniam ištyrimui ir gydymui į Vilniaus universiteto Santarų klinikų Intensyviosios kardiologijos, reanimacijos ir intensyvios terapijos skyrių.

Gyvenimo anamnezė: pacientei anksčiau diagnozuotos juosmens – kryžmens stuburo tarpslankstelių diskų (L4–L5 ir L5–S1) išvaržos, sukėlusios juosmeninę abipusę radikulopatiją ir lengvo laipsnio dešinės pėdos parėzę. Pacientė vaikšto savarankiškai, kasdienės veiklos apribojimų nėra, neurologinių simptomų progresavimo neaptikta. Taip pat anamnezėje žinoma arterinė hipertenzija, hipotirozė ir dislipidemija, tačiau reguliarių vaistų pacientė nevartoja. Septynerius metus nerūko, prieš tai po 0–20 cigarečių per dieną. Kitomis lėtinėmis ligomis, įskaitant cukrinį diabetą ar autoimunines patologijas, neserga. Anksčiau alerginių reakcijų į vaistus ar maistą nėra turėjusi, šiuo

metu alergijas neigia. 2021 m. liepos 29 dieną pacientei buvo suleista pirmoji COVID–19 vakcinos dozė, COVID–19 infekcija anamnezėje nepatvirtinta.

4.2 Objektivus ištyrimas, laboratoriniai, instrumentiniai tyrimai

Objektyvaus ištyrimo metu bendra pacientės būklė gera. Sąmonė aiški, pacientė orientuota, sąmoninga, kvėpavimas ir kraujotaka stabilūs, kūno temperatūra 36.6 °C. Širdies veikla ritmiška, širdies susitraukimų dažnis (ŠSD) normos ribose (~70 k/min.), širdies tonai aiškūs. Arterinis kraujo spaudimas (AKS) – 130/80 mmHg. Plaučiuose girdimas vezikulinis alsavimas, patologinių užesių ar karkalų nėra, kvėpavimo dažnis normalus, periferinė deguonies saturacija kvėpuojant aplinkos oru – 98 %. Palpuojant pilvą, jis minkštas ir neskausmingas, auskultuojant – išklausoma normali peristaltika. Kitų patologinių pokyčių fizinės apžiūros metu nenustatyta. Pacientės neurologinė būklė stabili, meninginių ir židinių neurologinių simptomų nėra.

Atvykus, buvo atlikti laboratoriniai kraujo ir šlapimo tyrimai (1 lentelė). Nustatytas reikšmingas TnI koncentracijos padidėjimas 2114 ng/l. C reaktyvinio baltymo (CRB) koncentracija tyrimų eigoje padidėjo nuo 2,11 mg/l iki 3,94 mg/l, tačiau išliko nedideliame diapazone, nerodant aktyvios uždegiminės reakcijos. Bendrojo kraujo tyrimo analizėje aptiktas santykinis neutrofilų procentinis padidėjimas (79,3 % pradiniam tyrimui), kas gali atspindėti ūminį stresinį atsaką ar uždegimą. Kiti hematologiniai rodikliai – hemoglobino koncentracija (143 g/l) ir eritrocitų skaičius ($4,77 \times 10^{12}/l$) – išliko normos ribose. Bendrame šlapimo tyrime reikšmingų pokyčių nerasta.

1 lentelė. Reikšmingiausi kraujo tyrimų rezultatai.

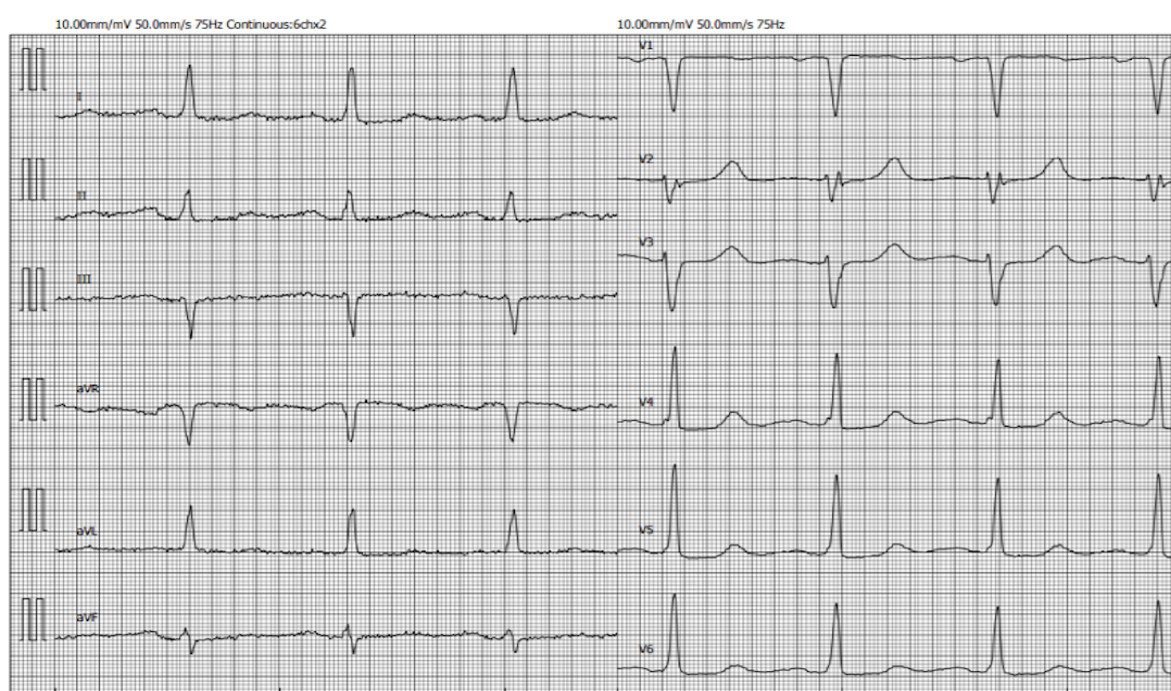
Rodiklis	Vertė	Norma	Komentaras
Troponinas I (ng/l)	319 → 2114	< 16	Ryškus padidėjimas, būdingas MI
CRB (mg/l)	2,11 → 3,94	< 5	Nedidelis padidėjimas, uždegiminės reakcijos nerodo
Hb (g/l)	143	120–156	Normos ribose
Gliukozė (mmol/l)	6,89	4,2–6,1	Lengva hiperglikemija, tikėtina, streso metu
D–dimerai (μg/l)	135	< 250	Normos ribose
BNP (ng/l)	36,8	< 100	Širdies nepakankamumas mažai tikėtinas

1 lentelė (tęsinys). Reikšmingiausi kraujo tyrimų rezultatai.

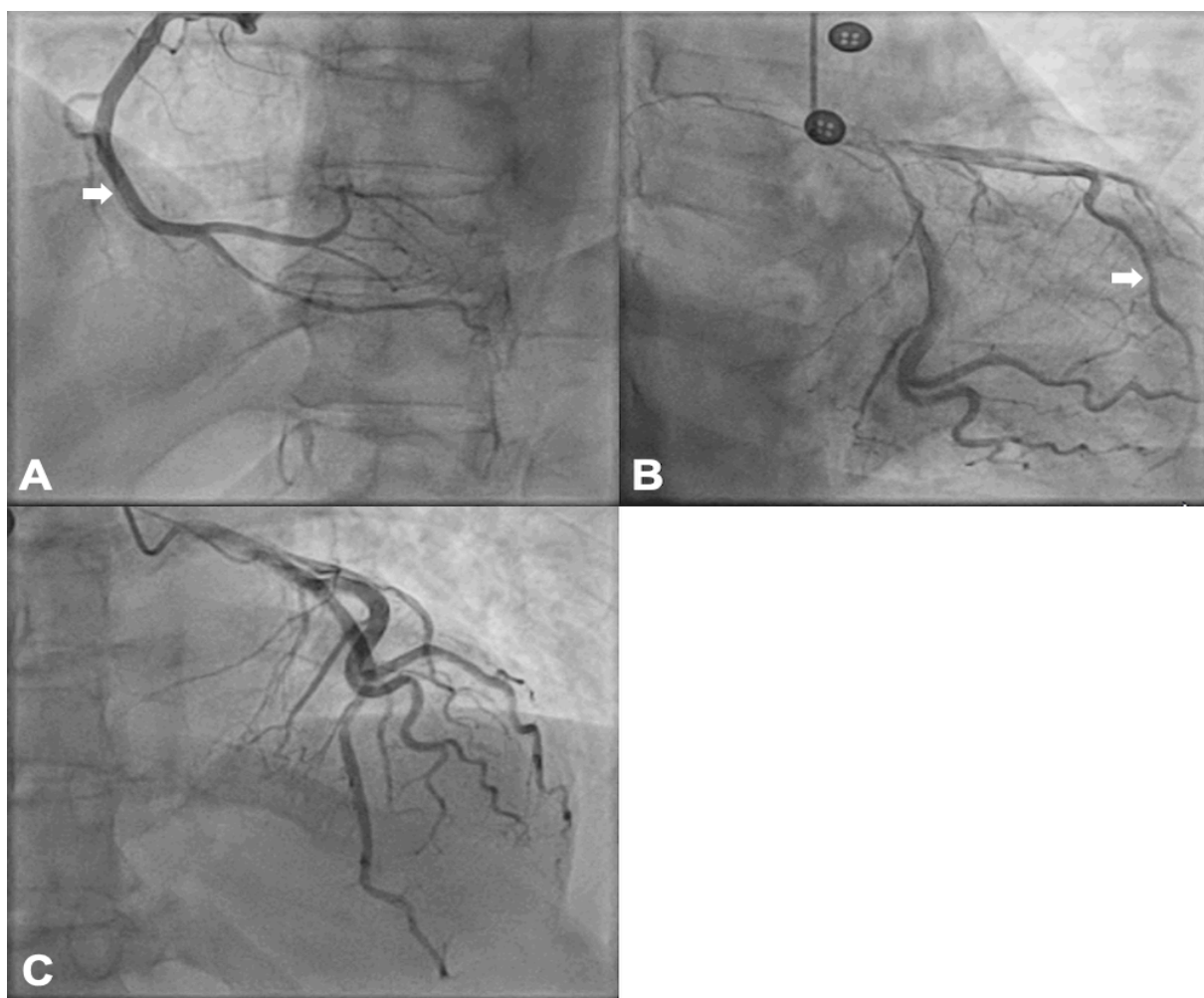
Rodiklis	Vertė	Norma	Komentaras
Cholesterolis (mmol/l)	6,36	< 5,2	Padidėjimas
MTL–Cholesterolis (mmol/l)	4,77	< 3,0	Padidėjimas
eGFG (ml/min/1.73 m ²)	73	> 90	Nėra reikšmingo funkcijos sutrikimo
SARS–CoV–2	Neaptikta	Neigiamas rezultatas	

Paaškinimai: CRB – C reaktyvusis baltymas, Hb – hemoglobinas, BNP – B tipo natriuretinis peptidas, MTL–cholesterolis – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, eGFG – apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis.

Elektrokardiogramoje (EKG) aptiktos nespecifinės ST segmento depresijos krūtininėse derivacijose V4 –V6 (1 pav.). Atlikus invazinę koronarinę angiografiją, nustatyta nereikšminga, iki 20 % stenozė dešiniojoje (S2) ir priekinėje nusileidžiančioje kairiojoje (S7) vainikinėse arterijose, atitinkanti MINOVA diagnozės kriterijus (2 pav.). Kitų reikšmingų vainikinių arterijų pokyčių nerasta, rekomenduotas medikamentinis gydymas. Atlikus ultragarsinį širdies tyrimą nustatyta nesutrikusi kairiojo skilvelio (KS) sistolinė funkcija, tačiau aptikta sulėtėjusi KS relaksacija, sklerodegeneraciniai aortos vožtuvo burių pakitimai, pirmo laipsnio aortos vožtuvo nesandarumas, funkcinis nedidelio laipsnio mitralinio vožtuvo nesandarumas bei kairiojo prieširdžio dilatacija.



1 pav. Elektrokardiograma (EKG) – sinusinis ritmas, 72 k./min., su nežymiomis ST segmento depresijomis krūtininėse derivacijose V4–V6.



2 pav. Invazinės koronarografijos vaizdai– nustatyta 20 % stenozė dešinėsios vainikinės arterijos S2 segmente (A, rodyklė) ir priekinės nusileidžiančios vainikinės arterijos S7 segmente (B, rodyklė).

4.3 Ligos ir gydymo eiga pirminio stacionarinio gydymo metu

Pirminėje apžiūroje skirtas izosorbido dinitratas 20 mg. Stacionarizacijos laikotarpiu pacientei paskirtas medikamentinis gydymas aspirinu 100 mg, atorvastatinu 80 mg, ramiprilu 5 mg, metoprololiu 25 mg. Taip pat simptominis gydymas diklofenaku 75 mg į raumenis, omeprazoliu 20 mg bei bromazepamu 3 mg nakčiai. Paskirto gydymo metu būklė stabilizavosi, skausmai krūtinėje nebesikartojė. Po dviejų dienų, TnI koncentracija sumažėjo iki 1273 ng/l. Po keturių hospitalizacijos parų, pacientė išrašyta tęsti gydymą ambulatorinėmis sąlygomis, rekomenduojant tolesnę šeimos gydytojo priežiūrą bei planinę kardiologo konsultaciją. Tęsiamas medikamentinis gydymas metoprololiu 23,75 mg, kombinuotu atorvastatino su perindoprilu preparatu 40/5 mg ir aspirinu 100 mg. Pacientei nurodyta reguliariai sekti AKS (siektinas 130–139/70–80 mmHg), kontroliuoti lipidogramą (siektina MTL–cholesterolio koncentracija <1,4 mmol/l). Taip pat rekomenduota

koreguoti gyvenseną – laikytis mažai riebalų turinčios dietos, didinti daržovių vartojimą iki keturių porcijų per dieną.

4.4 Ligos ir gydymo eiga po pirminio stacionarinio gydymo

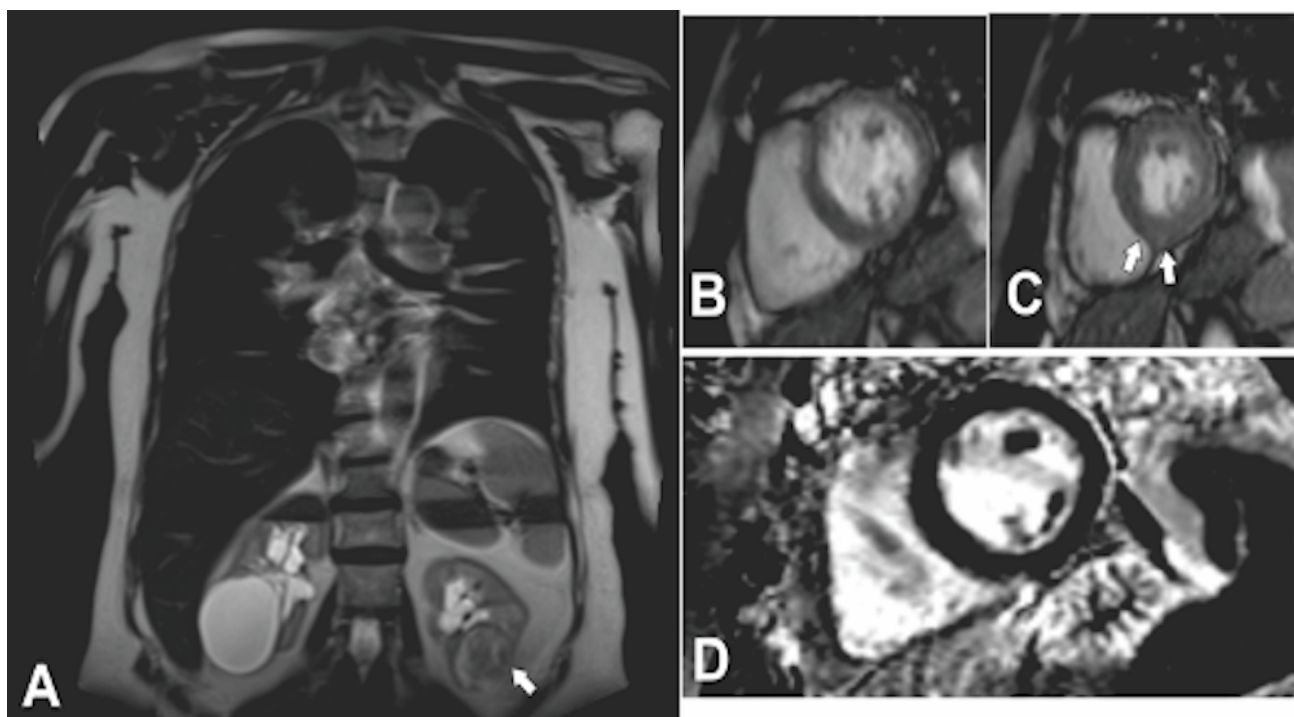
Po mėnesio pacientė pakartotinai kreipėsi į gydymo įstaigą dėl pasikartojančio skausmo krūtinėje, stiprėjančio fizinio krūvio metu, kūno svorio mažėjimo (apie 2 kg per pastarąjį mėnesį) bei dažno naktiniu prakaitavimo. Atvykimo metu širdies veikla buvo ritmiška, ŠSD 65 k/min., AKS 115/72 mmHg. Plaučiuose išklausytas vezikulinis alsavimas, be patologinių garsų, kvėpavimo dažnis 16 k/min. Pilvas palpuojant minkštas, neskausmingas, periferinių edemų nenustatyta.

Pakartotinai įvertinti biocheminiai tyrimai parodė padidėjusį cholesterolio kiekį 6,36 mmol/l, o MTL cholesterolio koncentracija siekė 4,77 mmol/l. Širdies magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas (MRT) parodė kairiojo skilvelio apatinės pertvarinės sienelės bazinių ir vidurinių segmentų bei apatinės sienelės vidurinio ir viršūninio segmentų hipokinezę be randinių pakitimų, kairiojo skilvelio išstūmio frakcija (KS IF) normos ribose - 71 % (3 pav.). Atliktas krūvio perfuzijos testas reikšmingų perfuzijos defektų neparodė. Aptikta saiki kylančiosios aortos dilatacija iki 42 mm.

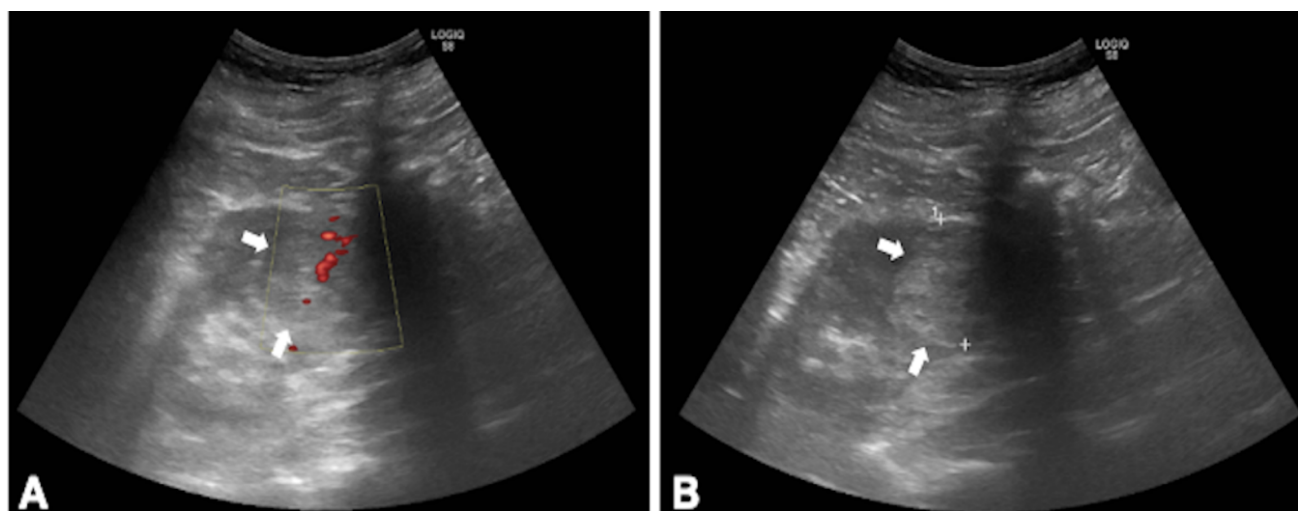
Magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimo metu atsitiktinai aptiktas papildomas radinys – nehomogeniškas, iki 44 mm darinys kairiojo inksto apatiniame poliuje. Kompliktuotos cistos diferenciacijai nuo inkstų ląstelių karcinomos (ILK) buvo atlikti išsamūs pilvo ultragarsiniai ir kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimai. Diagnozuota kairiojo inksto apatinio poliaus šviesiųjų ląstelių karcinoma, pagal TNM klasifikaciją įvertinta kaip pT3a stadija (naviko dydis 4,7 cm, perirenalinio riebalinio audinio bei inksto venų šakų invazija), nustatytas kraujagyslių invazijos laipsnis LVI–3, tolimų metastazių nenustatyta (Ca pT3aN0M0, LVI–3, R0, III stadija) (4–5 pav.).

Stengiantis užtikrinti kompleksinį požiūrį į pacientės gydymą ir priežiūrą, sušaukta tarpdisciplininė gydytojų komanda, sudaryta iš kardiologijos, urologijos ir onkologijos sričių specialistų. Pacientei koreguotas medikamentinis gydymas, paskiriant metoprololį 23,75 mg, atorvastatiną 40 mg vieną kartą per dieną, aspiriną 100 mg, mildronatą 500 mg du kartus per dieną, taip pat rekomenduotas perindoprilis pagal poreikį esant padidėjusiam AKS. Papildomai dėl nerimo paskirtas trazodonas 50 mg nakčiai. Paskirta gydytojo urologo konsultacija tolesniam gydymo plano sudarymui.

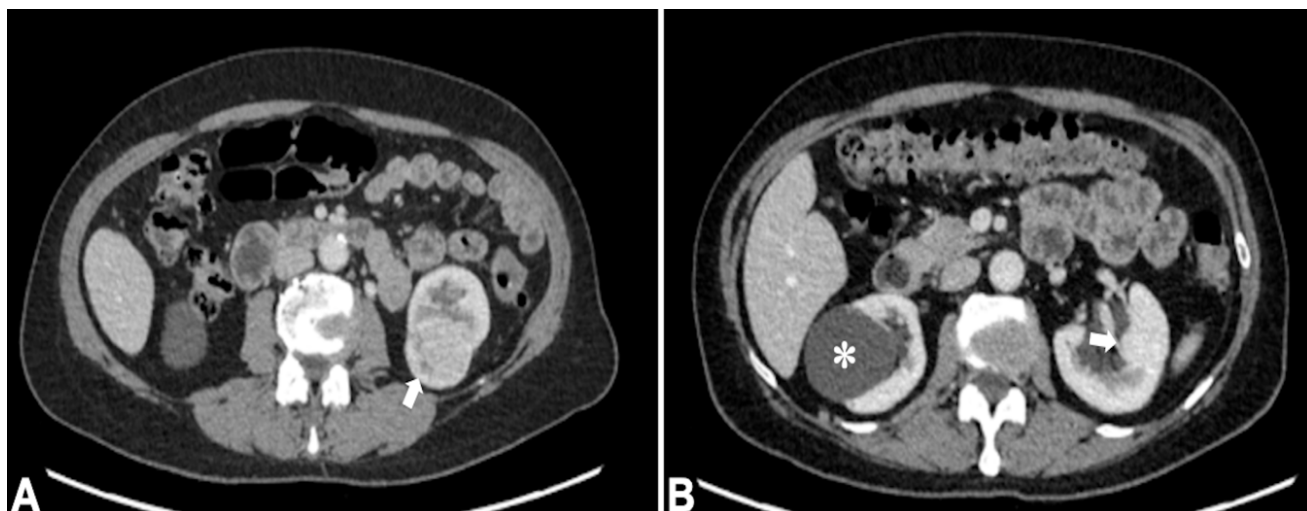
2021 m. spalio 11 d. buvo sėkmingai atlikta laparoskopinė kairiojo inksto nefrektomija. Po operacijos dėl mažos metastazavimo rizikos specifinis priešnavikinis gydymas atidėtas.



3 pav. Širdies magnetinio rezonanso (ŠMR) tyrimas – lokalizuotas kairiojo inksto apatinio poliaus darinys apie 4,7 cm skersmens (A, rodyklė, atsitiktinis radinys lokalizuojant širdį), nustatyta hipokinezė apatinėje ir apatiniame pertvaros sienelės srityje viduriniame skilvelio lygyje (B – diastolė, C – sistolė, rodyklės), be vėlyvosios gadolinio kaupimo fazės pokyčių (D).



4 pav. Pilvo ultragarsinis tyrimas – stebimas izoechogeniškas darinys kairiajame inkste su viduje esančia kraujotaka apatiniame poliuje (A, rodyklė).



5 pav. Pilvo kompiuterinės tomografijos (KT) vaizdai – nustatytas kairiojo inksto apatinio poliaus navikas (A, rodyklė); kitoje pjūvio plokštumoje taip pat matomas navikas (B, rodyklė) ir dešiniojo inksto parenchimos cista (apie 57 mm dydžio, žvaigždutė).

4.5 Ligos ir gydymo eigos baigtys

Pacientė reguliariai stebima pagal onkologinių ligų priežiūros programą, atliekant periodinius kontrolinius kraujo tyrimus bei vaizdinius tyrimus galimam ligos recidyvui nustatyti. Stebėjimo laikotarpiu pacientė išlieka hemodinamiškai stabili, nusiskundimų neturi, onkologinės ligos požymių nėra.

5. LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Mokslinės literatūros apžvalga atlikta naudojant tarptautinę duomenų bazę *PubMed* ir specializuotą informacijos paieškos sistemą *Google Scholar*. Ypatingas dėmesys skirtas Europos kardiologų draugijos ir Amerikos širdies asociacijos gairėms ir publikacijoms. Buvo analizuojami visateksčiai straipsniai, publikuoti per pastaruosius dešimt metų. Literatūros paieškai naudoti šie raktažodžiai: „miokardo infarktas be vainikinių arterijų obstrukcijos“, „inkstų ląstelių karcinoma“, „tarpdisciplininė priežiūra“, „širdies magnetinis rezonansas“, „kompiuterinė tomografija“. Analizei atrinkta ir išnagrinėta 71 aktualių mokslinių publikacijų.

6. LITERATŪROS APŽVALGA IR APTARIMAS

6.1 Apibrėžimai

Miokardo infarktas (MI) apibrėžiamas kaip miokardo ląstelių žūtis dėl ilgalaikės išemijos. Esant $\geq 50\%$ vainikinių arterijų obstrukcijai, pastebimas kliniškai reikšmingas koronarinės kraujotakos sumažėjimas fizinio krūvio metu. Miokardo infarktas be vainikinių arterijų obstrukcijos yra heterogeninis sindromas, kuriam būdingi klinikiniai MI požymiai be reikšmingos vainikinių arterijų obstrukcijos angiografijos tyrimo metu, kai stenozės $\leq 50\%$ (7). 1939 m. Gross ir Steinberg pirmieji iškėlė klausimą apie alternatyvias MI priežastis, kai autopsijos metu nustatė reikšmingus miokardo pažeidimus, tačiau nerado būdingos obstrukcinės VAL (8). Vis dėlto, mokslinėje literatūroje terminas MINOVA plačiau pradėtas vartoti tik 2013 metais, pradėjus dažniau taikyti koronarinę angiografiją MI diagnostikai ir gydymui (9, 10). 2017 m. Europos kardiologų draugija (EKD) pirma aprašė MINOVA diagnostinius kriterijus, pagrįstus trečiuoju visuotiniu MI apibrėžimu – širdies biomarkerio koncentracijos padidėjimas (bent viena reikšmė viršija 99–ąjį procentilį), klinikiniai MI požymiai, koronarinės angiografijos duomenimis vainikinės arterijos be reikšmingos obstrukcijos ir alternatyvios diagnozės nebuvimas (11, 12). Per pastaruosius metus (2017–2025 m.) EKD gairėse apie MINOVA įvyko reikšmingų pokyčių. 2018 m. trečiasis visuotinis MI apibrėžimas buvo atnaujintas į ketvirtąjį, paliekant tik išeminius miokardo pažeidimo mechanizmus ir pašalinant neišeminius mechanizmus, tokius kaip Takotsubo kardiomiopatija, miokarditas ir neišeminė kardiomiopatija (13). 2019 m. Amerikos širdies asociacijos (AŠA) moksliniame pareiškime neišeminiai mechanizmai pavadinti MINOVA imitatoriais (14). 2020 metais atnaujintose gairėse rekomenduojama atlikti išsamų ištyrimą, siekiant atmesti alternatyvias priežastis. Būtina atmesti nekoronarinės kilmės etiologijas, tokias kaip miokarditas, Takotsubo sindromas ar II tipo miokardo infarktas. Lyginant su ankstesniais apibrėžimais, MINOVA diagnozė šiuo metu apsiribojama tik koronarinėmis priežastimis, tokiomis kaip VAS ar SVAD (15). Naujuose EKD gairių atnaujinimuose daugiau dėmesio buvo skirta gilinimuisi į uždegiminių procesų įtaką širdies funkcijai. 2023 metais EKD gairėse pasiūlytos pažangesnės diagnostikos priemonės, tokios kaip širdies MRT tyrimas, galintis padėti nustatyti uždegiminius ar kitus subklinikinius procesus ir dar smulkiau aprašomos galimos būklės, sukėlusios MINOVA. Be to, šiose gairėse išskirtas individualizuotas požiūris į gydymą, atsižvelgiant į konkretaus paciento klinikinę būklę, o ne vien į standartinius protokolus (16).

Inkstų ląstelių karcinoma (ILK) yra dažniausias piktybinis inkstų navikas, kuris išsivysto iš inksto kanalėlių epitelio ląstelių ir sudaro daugiau nei 90 % suaugusiųjų inkstų piktybinių navikų (17). Pirmą kartą ILK buvo aprašyta dar 1810 metais, tačiau išsami klasifikacija ir sisteminiai moksliniai tyrimai prasidėjo XX amžiuje (18). Inkstų ląstelių karcinoma apima kelis histologinius potipius, tarp kurių labiausiai paplitęs yra šviesiųjų ląstelių karcinoma, kuri sudaro apie 75 – 80 %

visų inkstų vėžio atvejų. Kiti potipiai apima papilinę ir chromofobinę ILK, kurie sudaro atitinkamai 10 – 15 % ir 5 % atvejų (19). Kiekvienas potipis pasižymi skirtingomis klinikinėmis ir patologinėmis savybėmis bei atsaku į gydymą. Dažnai ILK diagnozuojama atsitiktinai jau pažengusiose stadijose su išplitusiomis metastazėmis, todėl itin svarbi ankstyva diagnostika ir profilaktinės patikros programos, leidžiančios pagerinti gydymo rezultatus bei paciento prognozę (17). Inkstų ląstelių karcinomos (ILK) epidemiologijos ir rizikos veiksnių supratimas yra esminis veiksnys, leidžiantis užtikrinti veiksmingas diagnostikos, gydymo ir pacientų priežiūros strategijas.

6.2 Epidemiologija

Miokardo infarktas be vainikinių arterijų obstrukcijos (MINOVA) diagnozuojamas apie 5–10 % visų ūminių MI pacientų, kuriems dėl atliekama vainikinių arterijų angiografija (4). Miokardo infarktu be vainikinių arterijų obstrukcijos (MINOVA) sergantys pacientai, nors ir patiria MI, tačiau dažniausiai turi mažiau įprastų širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) rizikos veiksnių, tokių kaip rūkymas, arterinė hipertenzija ar dislipidemija. Šiai pacientų grupei būdingesni psichologiniai rizikos veiksniai, tokie kaip depresija ir nerimo sutrikimai, kurie reikšmingai paveikia klinikinės baigtis bei gyvenimo kokybę (20).

Epidemiologiniai tyrimai atskleidžia, kad bendras MINOVA paplitimas įvairiose pasaulio šalyse svyruoja nuo 5 iki 25 % tarp visų ūminių MI atvejų (21). Nors MINOVA paplitimas ir klinikinės ypatybės daugeliu atvejų yra panašios tarp skirtingų etninių grupių, vis dėlto dažnesni jos atvejai stebimi tarp afroamerikiečių, ispaniškai kalbančių amerikiečių bei Ramiojo vandenyno salų gyventojų (22). Palyginti su klasikiniu ūminiu MI, kuris pasireiškia reikšminga obstrukcine VAL, MINOVA dažniau diagnozuojama jaunesniems pacientams bei moterims (4, 13, 23, 24). Priešingai, remiantis Jungtinių Amerikos Valstijų registro duomenimis, moterų, sergančių MINOVA, vidutinis amžius buvo 63 metai, o vyrų – 54 metai (25). Kitų tyrimų duomenimis, vyrai MINOVA sirgo šiek tiek dažniau, nei moterys (26). Todėl šios būklės vertinimui ir gydymui svarbu atsižvelgti į amžiaus ir lyties specifinius veiksnius (6).

Hospitalizacijos dažnumas ir trukmė yra svarbūs MINOVA epidemiologiniai rodikliai, leidžiantys suprasti šios būklės klinikinę reikšmę ir medicininių resursų poreikį. Nors MINOVA pacientų hospitalizacijos trukmė ir intensyvios priežiūros poreikis buvo trumpesni nei sergančių MI su obstrukcine VAL (atitinkamai $9,5 \pm 8,7$ d. prieš $12,3 \pm 10,5$ d. ir $2,4 \pm 2,1$ d. prieš $4,7 \pm 3,3$ d.; $p < 0,01$), jie vis tiek pareikalavo reikšmingų stacionariųjų resursų – per 12 mėnesių jiems priskaičiuota beveik 300 intensyvios stebėsenos dienų, nors tai buvo maždaug 50 % mažiau nei klasikinio MI atvejais (27). Hospitalizacijos dažnumas taip pat įvairus, apskritai MINOVA sudaro apie 6–10 % visų

hospitalizacijų dėl ūminio MI atvejų (28). Miokardo infarktu be vainikinių arterijų obstrukcijos (MINOVA) sergantys pacientai dažniau nei bendroji populiacija susiduria su gretutinėmis patologijomis, tokiomis kaip širdies nepakankamumas ar pakartotiniai kardiovaskuliniai įvykiai, kurie gali didinti hospitalizacijos dažnumą bei daryti įtaką ligos eigai. Nors MINOVA pacientų mirtingumas ligoninėje yra santykinai žemas (0,6 – 2,2 %), ilgalaikės prognozės išlieka netikslios (26). Vienerių metų stebėjimų duomenimis, nuo 4,5 % iki 10 % MINOVA pacientų patiria pakartotinių širdies ir kraujagyslių komplikacijų arba miršta per šį laikotarpį (25). Dėl klaidingos nuomonės apie lengvesnę ligos eigą sveikatos priežiūros specialistai kartais gali būti mažiau linkę skirti optimalų gydymą MINOVA pacientams.

Inkstų ląstelių karcinoma (ILK) pagal dažnį užima 14–ąją vietą tarp visų vėžio formų ir sudaro apie 2 % visų onkologinių susirgimų. Pastarųjų metų pažanga medicininių vaizdinimo ir tyrimų srityje reikšmingai paveikė ILK nustatymo dažnį ir sergamumo įžvalgas. Naujesniais duomenimis, 2020 m. visame pasaulyje buvo užregistruoti 431 288 nauji inkstų vėžio atvejai, iš kurių 90 % sudarė ILK (29). 2022 m. pasaulyje diagnozuoti apie 434 840 nauji ILK atvejai, o mirčių skaičius siekė 155 953. Vyrai ILK serga 1,5 karto dažniau nei moterys, o didžiausias sergamumas stebimas tarp 60 – 70 metų amžiaus asmenų (30).

Miokardo infarkto be vainikinių arterijų obstrukcijos (MINOVA) ir ILK sąveika tampa vis aktualesnė dėl didėjančio abiejų patologijų paplitimo tam tikrose populiacijose. Pastarųjų metų tyrimai rodo, kad pacientai, sergantys aktyvia onkologine liga, turi didesnę riziką patirti širdies ir kraujagyslių sistemos įvykius, tarp jų ir MINOVA. Remiantis retrospektyvios analizės, apėmusios 1 011 pacientų, patyrusių miokardo infarktą ir kuriems atlikta koronarinė angiografija, duomenimis, aktyvus onkologinis susirgimas buvo nustatytas 29,2 % pacientų, kuriems diagnozuota MINOVA, palyginti su 12 % pacientų, patyrusių miokardo infarktą su obstrukcine vainikinių arterijų liga ($p < 0,001$) (31). Nors šis statistiškai reikšmingas skirtumas gali rodyti potencialią MINOVA ir aktyvios onkologinės ligos sąsają, reikėtų pabrėžti, kad tyrimo imtis buvo palyginti nedidelė, duomenys gauti retrospektyviai, todėl neatmestina atrankos šališkumo ar specifinės pacientų populiacijos įtaka. Tokie stebėjimai turėtų būti vertinami kaip pradiniai duomenys, keliantys prielaidas, bet neįrodantys tiesioginio priežastinio ryšio. Visgi, matomi rezultatai kartu su vis dažniau nustatomais MINOVA atvejais klinikinėje praktikoje pabrėžia tarpdisciplininės specialistų komandos svarbą užtikrinant tikslią diagnostiką, individualizuotą paciento vertinimą ir optimalų gydymo planavimą.

6.3 Etiologija

6.3.1 Miokardo infarkto be vainikinių arterijų obstrukcijos etiologija

Miokardo infarktas be vainikinių arterijų obstrukcijos (MINOVA) – tai ne galutinė diagnozė, o darbinis terminas, kurio pagrindu atliekami tolesni tyrimai siekiant išsiaiškinti tikslią ligos priežastį. Net ir atlikus detalų ištyrimą, MINOVA priežastis lieka nenustatyta 8 – 25 % atvejų (32). 2023 m. Europos kardiologų draugijos gairėse pabrėžiama, kad MINOVA gali sukelti tiek koronariniai, tiek nekoronariniai mechanizmai, kuriuos būtina išsiaiškinti tinkamo gydymo būdo pasirinkimui (16, 32). Miokardo infarkto be vainikinių arterijų obstrukcijos etiologiją galima suskirstyti į dvi pagrindines grupes: epikardinės kilmės ir mikrovaskulinės kilmės priežastis (2 lentelė). Epikardinės kilmės mechanizmai susiję su struktūriniais ar funkciniais pokyčiais didžiosiose vainikinėse arterijose, kurie nesukelia reikšmingos stenozės, tačiau gali sukelti miokardo išemiją. Tuo tarpu mikrovaskulinės kilmės priežastys apima smulkiųjų vainikinių kraujagyslių mikrocirkuliacijos sutrikimus, kurie trikdo deguonies tiekimą miokardui, nepaveikiant epikardinių arterijų (33).

2 lentelė. Svarbiausios būklės, svarstomos diferencinės diagnostikos metu įtarus MINOVA. Sąrašas nėra baigtinis.

Kategorija	Priežastys
Koronarinės priežastys	Epikardinės priežastys • Aterosklerozinių plokštelių plyšimas arba erozija • Spontaninė vainikinės arterijos disekacija • Vainikinių arterijų spazmas • Vainikinių arterijų embolija • Miokardo tilteliai
	Mikrovaskulinės priežastys • Vainikinių arterijų mikrovaskulinė disfunkcija • Mikrovaskulinis vazospazmas

2 lentelė (tęsinys). Svarbiausios būklės, svarstomos diferencinės diagnostikos metu įtarus MINOVA. Sąrašas nėra baigtinis.

Kardiogeninės, bet ne koronarinės priežastys	• Širdies trauma • Kardiomiopatija • Kardiotoksinai • Miokarditas • Intensyvus fizinis krūvis • Takotsubo kardiomiopatija • Transplanto atmetimo reakcija • Aortos disekacija
Nekardiogeninės priežastys	• Ūminis kvėpavimo nepakankamumo sindromas • Alerginės ar padidėjusio jautrumo reakcijos • Ketvirtos stadijos inkstų nepakankamumas • Uždegiminės būklės (sisteminė uždegiminė reakcija) • Plaučių arterijos tromboembolija (PATE) • Sepsis • Insultas

Viena dažniausių epikardinių MINOVA priežasčių yra vainikinių arterijų aterominės plokštelės plyšimas ar erozija, kai susidaręs trombas tik iš dalies sumažina kraujagyslės spindį arba sukelia distalinę embolizaciją (34). Plokštelės plyšimas dažniausiai siejamas su didele lipidine šerdimi ir plona fibrozinės kapsulės struktūra, o erozija dažniau pasitaiko pacientams be reikšmingos lipidinės širdies, dažniau moterims ir jaunesnio amžiaus asmenims. Šie skirtumai gali turėti reikšmės tiek klinikinei eigai, tiek prognozei. Diagnostikai svarbų vaidmenį atlieka intravaskulinio vaizdavimo metodai, nes angiografijos metu savaiminė trombolizė jau gali būti įvykusi. Tyrimai, kuriuose buvo naudojami intravaskuliniai vaizdavimo metodai, tokie kaip intravaskulinis ultragarsas (IVUS) ir optinė koherentinė tomografija (OCT), atskleidė, kad apie 40 % MINOVA atvejų yra susiję su plokštelių destabilizacija (34).

Kita svarbi epikardinė priežastis yra SVAD, kuri dažniausiai nustatoma jaunoms ir vidutinio amžiaus moterims (<50 metų), ypač po gimdymo arba esant fibromuskulinei displazijai. Spontaninei vainikinių arterijų disekacijai (SVAD) reikėtų įtarti pasireiškus ūmiam koronariniam sindromui ar ištikus staigiai kardialinei mirčiai. Vainikinių arterijų angiografijos rezultatai gali būti nuo beveik nepastebimos iki difuzinės stenozės, įskaitant ir mažesnę nei 50 % susiaurėjimą (14). Pagal angiografinį vaizdą SVAD klasifikuojama į tris tipus: 1 tipas – klasikinis dvigubo liumeno vaizdas,

2 tipas – ilga difuzinė stenozė be aiškaus plyšimo, 3 tipas – imituojantis aterosklerozę, kurio identifikavimui būtini papildomi intravaskuliniai tyrimai, tokie kaip IVUS ar OCT (14, 35). Būdingas ir vienos vainikinės kraujagyslės vingiuotumas (pavyzdžiui, „kamščiatraukio“ vaizdas), taip pat kelių kraujagyslių simetriškas vingiuotumas.

Vainikinių arterijų spazmas (VAS) – dar viena galima epikardinė MINOVA priežastis, apibūdinama kaip stipri koronarinių kraujagyslių vazokonstrikcija (>90 %) dėl kurios sutrinka miokardo kraujotaka (14, 24). Vainikinių arterijų spazmas (VAS) gali būti lokalus – apima vieną arterijos segmentą, arba daugiažidininis, kai pažeidžia kelis tos pačios arba skirtingų arterijų segmentus (36). Šis mechanizmas gali būti susijęs su endotelio disfunkcija, simpatinės nervų sistemos hiperaktyvumu arba egzogeniniais veiksniais, tokiais kaip narkotinės medžiagos (pavyzdžiui, kokainas), kuris skatina kraujagyslių lygiųjų raumenų hiperaktyvumą. Vazospastinė angina dažniausiai pasireiškia naktį ar anksti ryte, o jos diagnozei gali būti naudojami provokaciniai testai su acetilcholinu arba ergonovinu (14). Po praneštų mirčių, įvykusių 1970–aisiais, atliekant provokacinius testus su ergonovinu, Europoje dažniau naudojamas acetilcholinas, o ergonovinas vis dar naudojamas Japonijoje ir kai kuriose JAV klinikose. Aptikta, kad provokacinių testų metu net 46 % pacientų buvo nustatytas vainikinių arterijų spazmas (14, 37).

Vainikinių arterijų embolija yra kita priežastis, galinti sukelti MINOVA. Tromboembolija gali kilti dėl prieširdžių virpėjimo, vožtuvinių širdies ligų, infekcinio endokardito, širdies navikų (pavyzdžiui, miksomos), vegetacijų ant vožtuvų ar paveldimų trombofilinių būklių (38). Kai kurie tyrimai rodo, kad apie 14 % MINOVA pacientų turi paveldimą trombofiliją, pavyzdžiui, Leideno V faktoriaus mutaciją, baltymo S ir C nepakankamumą (39, 40). Įgyti hemostazės sutrikimai, tokie kaip antifosfolipidinis sindromas ar mieloproliferacinės ligos, taip pat gali prisidėti prie trombozinių ar embolinių įvykių vystymosi. Esant neaiškios kilmės MI, ypač jaunesniems pacientams be klasikinių aterosklerozės rizikos veiksnių, turėtų būti apsvarstyta galimybė atlikti trombofilijos ir embolijos židinių paieškos tyrimus (7). Nors ši būklė nėra dažna, ji gali sukelti staigią vainikinių arterijų obstrukciją be aterosklerozinės ligos požymių. Miokardo tiltai – dažnai pamirštama krūtinės anginos priežastis pacientams be obstrukcinės VAL. Ši būklė taip pat gali pasireikšti kaip ūminis koronarinis sindromas ir dažniausiai aiškiai matoma atliekant vainikinių arterijų angiografiją (16). Miokardo tiltai dažniausiai lokalizuojasi priekinėje nusileidžiančioje arterijoje. Svarbu pažymėti, kad šios anatomicinės ypatybės gali lemti miokardo išemiją dėl sumažėjusio kraujotakos diastolės metu. Nors dažnai miokardo tiltai aptinkami atsitiktinai ir be klinikinių pasekmių, tam tikrais atvejais jie gali būti susiję su krūtinės angina ar net ūminiu koronariniu sindromu.

Prie MINOVA patogenezės taip pat reikšmingai prisideda mikrovaskulinės kilmės mechanizmai (1,7). Vienas pagrindinių yra mikrovaskulinis vazospazmas, kuriam būdingas laikinas smulkiųjų kraujagyslių susitraukimas, sukeliantis miokardo perfuzijos sutrikimą. Šis procesas dažnai lieka nematomas standartinėje koronarinėje angiografijoje, todėl diagnozei taip pat yra svarbūs provokaciniai intrakoronariniai acetilcholino testai (7, 14, 37). Tyrimai rodo, kad acetilcholino testas gali padėti nustatyti tiek epikardinių, tiek mikrovaskulinių spazmų komponentus, o teigiamas rezultatas susijęs su didesne širdies ir kraujagyslių įvykių rizika ilgalaikėje stebėsenoje (14, 37). Kita svarbi mikrovaskulinė priežastis yra endotelio disfunkcija, kai sutrinka normalus kraujagyslių gebėjimas reguliuoti tonusą, atsipalaiduoti ir reaguoti į fiziologinius dirgiklius (3,7). Endotelio disfunkcija mažina NO gamybą ir skatina kraujagyslių susiaurėjimą bei uždegiminius procesus, o tai riboja adekvačią miokardo perfuziją net ir nesant anatomiškai reikšmingų epikardinių arterijų pažeidimų (4, 7). Mikrocirkuliacijos autoreguliacijos sutrikimai gali būti atsakingi už krūtinės skausmo atsiradimą ramybės būsenoje, dažnai nesant pokyčių koronarinėje angiogramoje (3, 11). Šiems pacientams būdingas tipiškas simptominis nestabilumas, kuris gali būti klaidingai interpretuojamas kaip išeminė širdies liga, todėl diferencinė diagnostika yra itin svarbi.

Takotsubo sindromas (dar vadinamas streso sukelta kardiomiopatija) ir miokarditas dažnai patenka į diferencialinę diagnostiką, kai įtariamas MINOVA (2, 4, 7). Takotsubo sindromas pasižymi laikina kairiojo skilvelio disfunkcija, dažniausiai išprovokuota emocinio ar fizinio streso, ir gali kliniškai bei elektrokardiografiškai imituoti ūminį koronarinį sindromą. Miokarditas, kita vertus, pasižymi uždegiminiais miokardo pokyčiais, kuriuos gali sukelti virusinės infekcijos arba autoimuninės reakcijos (2, 4). Kai kuriais tyrimais nustatyta, kad iki 33 % pacientų, kuriems iš pradžių buvo įtarta MINOVA, širdies magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimu buvo patvirtintas miokarditas (41). Šie duomenys pabrėžia širdies MRT svarbą diferencinėje diagnostikoje, siekiant tiksliai identifikuoti mikrovaskulinės kilmės ar uždegimines priežastis, ir išvengti netikslios MINOVA diagnozės.

Nekardiogeninės priežastys gali pažeisti miokardą dėl deguonies pasiūlos ir poreikio disbalanso. Ūminis kvėpavimo nepakankamumo sindromas, lydimas hipoksemijos ir sisteminio uždegiminio atsako, gali sukelti 2 tipo MI ir atsispindėti troponino koncentracijos padidėjimu. Plaučių arterijos tromboembolija (PATE), sukelta ūmaus dešiniojo skilvelio perkrovos ir išemijos, taip pat yra svarbi diferencinės diagnostikos dalis, ypač esant dusuliui ar krūtinės skausmui be aiškių koronarinės kilmės pokyčių, todėl turėtų būti atliekamas D–dimerų, B–natriuretinio peptido tyrimas ir/ar krūtinės kompiuterinės tomografijos angiografija (51). Sepsis – dar viena reikšminga būklė, sukelianti miokardo pažeidimą tiek dėl sisteminio uždegiminio atsako, tiek dėl hipoperfuzijos bei padidėjusio metabolinio deguonies poreikio (47, 50). Ketvirtos stadijos lėtinis inkstų

nepakankamumas dažnai susijęs su nuolatinio troponino padidėjimu, nepriklausomai nuo ūminės išemijos, dėl lėtinio miokardo pažeidimo ir uždegimo. Be to, neurologinės patologijos, tokios kaip ūmus insultas ar subarachnoidinis kraujavimas, gali sukelti neurokardiogeninę žalą, susijusią su intensyvia simpatinės nervų sistemos aktyvacija ir vėlesniu miokardo disfunkcijos vystymusi. Alerginės ar anafilaksinės reakcijos gali sukelti Kounis sindromą – alerginės kilmės vainikinių arterijų spazmą ir ūminį miokardo pažeidimą, dar kartą patvirtinantį MINOVA etiologijos spektrą kaip ypač heterogeninį (24, 45).

Vertinant MINOVA svarbu atsižvelgti ne tik į tradicinius ŠKL rizikos veiksnius, bet ir į kitas su šia būkle susijusias patologijas. Lėtinės uždegiminės ir autoimuninės ligos, tokios kaip sisteminė raudonoji vilkligė, reumatoidinis artritas, psoriazė ar uždegiminės žarnyno ligos taip pat yra siejamos su padidėjusia ŠKL rizika daugiausia dėl nuolatinio sisteminio uždegimo, lemiančio endotelio funkcijos sutrikimus (40 – 44). Tokioms būklėms būdingas tiek mikrovaskulinis, tiek makrovaskulinis pažeidimas. Infekciniai susirgimai, ypač sisteminės infekcijos kaip sepsis ar COVID–19, gali sukelti miokardo pažeidimą dėl uždegimo, hipoksemijos, endotoksemijos ar katecholaminų išsiskyrimo (45 – 50). Tokiais atvejais MINOVA gali išsivystyti kaip tiesioginio virusinio poveikio, sisteminio uždegimo, padidėjusio trombogeninio aktyvumo ar VAS rezultatas (51). Psichosocialiniai veiksniai, tokie kaip depresija ir nerimo sutrikimai, gali būti patologinės fiziologijos požiūriu susiję su MINOVA dėl katecholaminų sukkelto vazospazmo ar endotelio disfunkcijos. Psichikos sutrikimai yra dažnesni moterims po menopauzės ir siejami su nepalankiomis klinikinėmis baigtimis, įskaitant didžiuosius nepageidaujamus kardiovaskulinius įvykius ir mirtingumą (31 – 35). Nėščiosios ir hormonine terapija gydomos moterys taip pat gali būti padidintos rizikos grupėje. Nėštumo metu dėl hormoninių pokyčių ir hiperkoaguliacijos gali išsivystyti koronarų trombozė be aterosklerozės (57, 58). Preeklampsija ir kiti hipertoniniai nėštumo sindromai didina endotelio disfunkciją, o tam tikri hormonai – padidėjusią kraujagyslių reakciją į vazokonstriktorius (59, 60).

6.3.2 Inkstų ląstelių karcinomos etiologija

Inkstų ląstelių karcinomos (ILK) etiologija taip pat yra sudėtinga ir daugialypė – įtakos turi tiek genetiniai, tiek aplinkos bei gyvenimo būdo veiksniai. Pagrindiniai reikšmingi ILK rizikos veiksniai yra rūkymas, nutukimas ir arterinė hipertenzija (42). 2019 m. visame pasaulyje arterinė hipertenzija buvo nustatyta maždaug trečdaliui 30–70 metų amžiaus žmonių, o per pastaruosius tris dešimtmečius sergančiųjų skaičius padvigubėjo – nuo 648 milijonų iki 1,2 milijardo (43). Arterinė hipertenzija yra dažniausiai pasitaikanti gretutinė liga tarp onkologinėmis ligomis sergančių pacientų – ji diagnozuojama 38 % atvejų. Ji atlieka dvigubą vaidmenį ILK etiologijoje: kaip nepriklausomas ILK

rizikos veiksnys, tačiau taip pat kaip naviko išraiška, susijusi su navikinės angiogenezės mechanizmais, nes gali skatinti oksidacinį stresą, uždegimines reakcijas ir inkstų kraujagyslių remodeliavimą (44). Aktyvus ir pasyvus rūkymas sukelia oksidacinį stresą, DNR pažeidimą ir lėtinį uždegimą. Ankstesnių tyrimų duomenimis, ILK jautrumas rūkymui yra susijęs su genetinėmis mutacijomis 3p chromosomos srityje, kuriame yra vienas dažniausių mutacijos taškų – Hippelio–Lindau genas (42, 44). Cukrinis diabetas, ypač 2 tipo, taip pat yra reikšmingas ILK rizikos veiksnys. Lėtinė hiperglikemija gali skatinti uždegiminius procesus, insulino atsparumą ir ląstelių proliferaciją. Nutukimas, kuris dažnai lydi 2 tipo cukrinį diabetą, dar labiau padidina šią riziką, nes yra susijęs su padidėjusiu insulino bei į insuliną panašaus augimo faktoriaus–1 (IGF–1) kiekiu kraujyje. Šie hormonai aktyvuoja atitinkamus receptorius, inicijuodami signalų perdavimo kelius, tokius kaip PI3K/AKT, mTOR/ciklinas D1, mTOR/HIF1A/VEGF ir Ras, kurie skatina ląstelių proliferaciją, angiogenezę bei slopina apoptozę – visus procesus, svarbius navikų vystymuisi (44).

6.4 Patofiziologinis miokardo infarkto bei vainikinių arterijų obstrukcijos ir inkstų ląstelių karcinomos ryšys

Nors MINOVA ir ILK ryšys dar nėra išsamiai ištirtas, tačiau manoma, kad abi būklės sieja bendri patofiziologiniai fiziologijos mechanizmai ir rizikos veiksniai. Abi patologijos siejamos su sisteminiu uždegimu, endotelio disfunkcija ir oksidaciniu stresu – pagrindiniais procesais, lemiančiais širdies ir kraujagyslių bei onkologinių ligų vystymąsi (45). Ištirta, kad MINOVA ir ILK gali turėti bendrą rizikos veiksnį, įskaitant genetinę predispoziciją, policitemiją, arterinę hipertenziją, nutukimą, rūkymą ir metabolinius sutrikimus, tokius kaip hiperglikemija (31, 45).

Inkstų ląstelių karcinomos (ILK) sukeltas uždegiminis atsakas gali lemti koronarinio mikrovaskulinio endotelio funkcijos sutrikimus, didindamas MINOVA išsivystymo riziką (45). Inkstų ląstelių karcinoma (ILK) skatina uždegiminius signalinius kelius, įskaitant c-Jun N-terminalinės kinazės (JNK) bei p38 mitogenų aktyvuojamos baltymų kinazės (MAPK) aktyvaciją, taip sustiprindama uždegiminių citokinų ir chemokinų gamybą (46, 47). Vienas pagrindinių uždegimo žymenų – interleukinas–6 (IL–6) – atlieka svarbų vaidmenį endotelio disfunkcijos vystymesi. Padidėjusi IL–6 koncentracija siejama su didesniu kraujagyslių pralaidumu ir aterosklerozės progresavimu. Makrofagų ir endotelio ląstelių išskirtas IL–6 aktyvuoja Janus kinazės/signalų transduktoriaus ir transkripcijos aktyvatoriaus (JAK/STAT) kelią, kuris didina adhezijos molekulių, tokių kaip kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulė–1 (VCAM–1) ir tarpląstelinė adhezijos molekulė–1 (ICAM–1), ekspresiją. Šios molekulės lemia leukocitų pritraukimą prie endotelio, sustiprina uždegiminę reakciją, riboja kraujagyslių išsiplėtimą, didina oksidacinį stresą ir sudaro palankias sąlygas trombozėms (48).

Be sisteminio uždegimo, reikšmingas patologinės fiziologijos tiltas tarp ILK ir MINOVA yra hipoksijos sukelta angiogenezė. Navikinių audinių deguonies trūkumas stimuliuoja hipoksijos indukuojamo faktoriaus–1 alfa (HIF–1 α) aktyvaciją, kuris skatina kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (VEGF) raišką. Nors angiogenezė padeda navikui išgyventi, šis procesas yra netvarkingas ir neveiksmingas, todėl prisideda prie tolesnio hipoksijos, uždegimo ir trombogeninio fono palaikymo tiek naviko mikroaplinkoje, tiek sisteminiu mastu. Ši išbalansuota angiogeninė būklė taip pat gali skatinti endotelio disfunkciją distalinėse kraujagyslėse, įskaitant vainikines arterijas (45, 47, 48).

Inkstų ląstelių karcinomos sukelta uždegiminė organizmo būseną taip pat skatina hiperkoaguliaciją, todėl didėja trombozinių komplikacijų rizika, o tai gali būti svarbus veiksnys vystantis MINOVA (45, 27). Didelės apimties kohortiniame ILK sergančių pacientų tyrime nustatyta, kad ŠKL sudarė daugiau nei 28 % visų mirčių, ir ŠKL tapo pagrindine mirties priežastimi praėjus daugiau nei penkeriems metams po diagnozės nustatymo, pabrėžiant ilgalaikę kardiovaskulinę riziką, susijusią su ILK (49). Paraneoplastiniai sindromai – tai sisteminės onkologinės ligos pasekmės, netiesiogiai veikiančios kitus organus. Inkstų ląstelių karcinomos atveju, jie gali pasireikšti trombocitoze, leukocitoze, bei padidėjusia citokinų sekrecija, kurie sustiprina uždegimą ir krešėjimo procesus periferinėse kraujagyslėse. Pavyzdžiui, navikų sekretuojami granulocitus stimuliuojantis faktorius (G-CSF) ar IL–1 β gali aktyvuoti monocitus ir neutrofilus, skatindami neutrofilų ekstraceliulinės gaudyklės (NETs) formavimąsi – procesą, susijusį tiek su tromboze, tiek su mikrovaskuline pažaida, kuri yra būdinga MINOVA (45, 48).

Inkstų ląstelių karcinomos išskiriamos prokoaguliacinės medžiagos, įskaitant vėžinius prokoagulantus ir mikrodaleles, aktyviai dalyvauja krešėjimo kaskados inicijavime, skatindamos trombino ir fibrino gamybą (45). Šis mechanizmas ypač reikšmingas ILK atvejais, nes navikinė mikroaplinka papildomai skatina šių medžiagų išsiskyrimą. pernešdamos prokoaguliacinius baltymus ir uždegiminius mediatorius, sustiprina krešėjimo procesus ir blogina endotelio funkciją. Uždegiminiai signaliniai keliai taip pat didina pagrindinio krešėjimo iniciatoriaus audinių faktoriaus bei plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriaus-1 ekspresiją, todėl didėja koronarinės trombozės ir embolijų rizika (45, 50, 51). Svarbų vaidmenį šiuose procesuose atlieka ir naviko nekrozės faktorius alfa (TNF– α), kuris aktyvina branduolinio faktoriaus kappa B (NF– κ B) signalinį kelią, skatinantį papildomą uždegiminių mediatorių bei adhezijos molekulių ekspresiją. TNF– α taip pat tiesiogiai didina audinių faktoriaus raišką, tokiu būdu dar labiau stiprindamas protrombozinę būklę bei trombozinių komplikacijų riziką (45, 48, 52).

Interleukino–6 ir TNF– α sąveika yra ypatingai svarbi vertinant ILK ir su šia liga susijusių širdies ir kraujagyslių komplikacijų patogenezę. Abu citokinai didina oksidacinį stresą, blogina endotelio

funkciją ir padidina trombozinių bei kraujagyslių komplikacijų riziką (47, 48). Taip pat akcentuotina, kad ILK sąlygojama miokardo mikrovaskulinė disfunkcija gali atsirasti ne tik dėl tiesioginių citokinų ir trombocitų veiksmų, bet ir dėl oksidacinio streso, pH pokyčių ir laisvųjų radikalų pertekliaus, kurie blogina kapiliarų gebėjimą prisitaikyti prie hemodinaminių poreikių. Tai gali sukelti neadekvatų miokardo aprūpinimą deguonimi net nesant anatominių epikardinių arterijų pažeidimų, o kartu su sisteminė uždegimine būkle ir hiperkoaguliacija sukuria palankią terpę MINOVA išsivystymui (47, 51). Be tiesioginio poveikio kraujagyslėms, ILK taip pat gali lemti ir katecholaminų koncentracijos padidėjimą. Katecholaminai gali sukelti koronarinį vazospazmą ir padidinti miokardo deguonies poreikį, šis mechanizmas tampa ypač svarbus uždegiminės būklės fone, kurį sukelia ILK (52).

6.5 Simptomų persidengimas ir diagnostika

Miokardo infarktas be vainikinių arterijų obstrukcijos ir ILK gali turėti persidengiančių, nespecifinių klinikinių simptomų, tokių kaip šono ar epigastriumo srities skausmas, nuovargis, bendras silpnumas. Šie simptomai dažnai klaidingai priskiriami virškinimo ar urologinės kilmės ligoms, todėl jų nepakankamas įvertinimas gali lemti uždelstą diagnozavimą ir netinkamą gydymą. Taip pat tiek MINOVA, tiek ILK sukeliamas nuovargis ar skausmas turi neigiamą psichosocialinį poveikį – blogina emocinę būklę bei gyvenimo kokybę (16, 45).

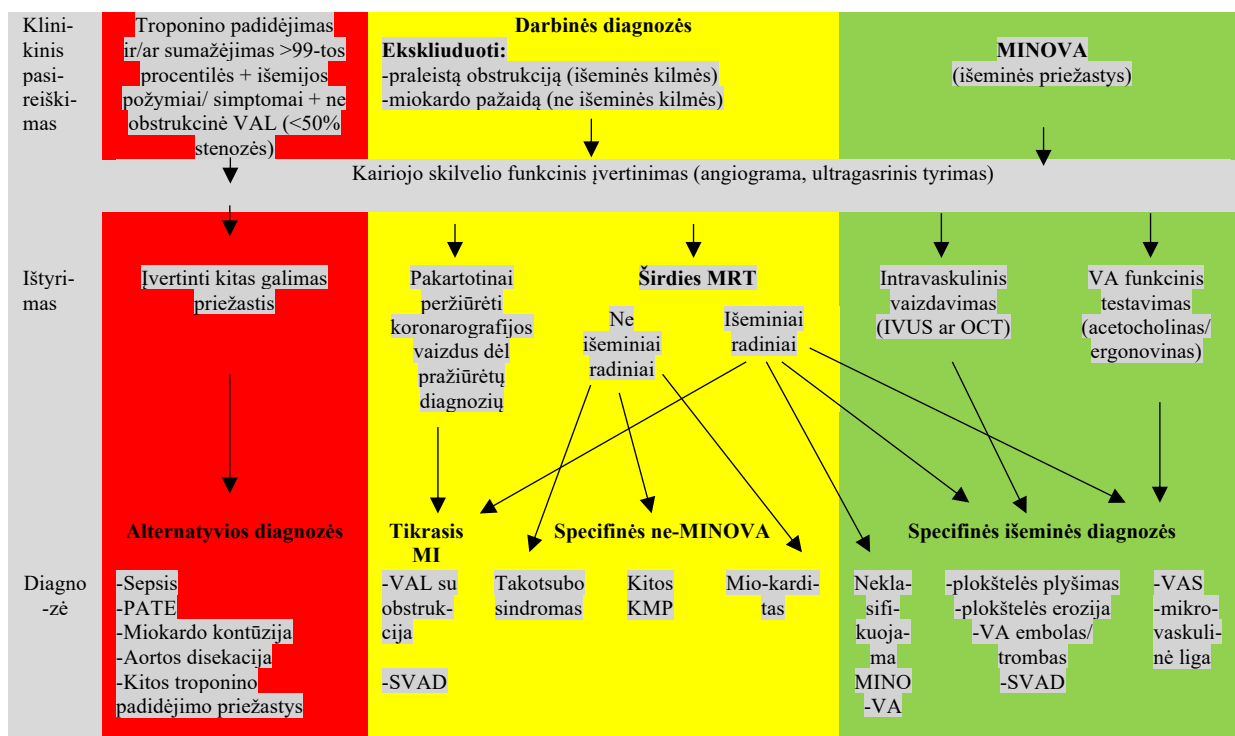
Miokardo infarktas be vainikinių arterijų obstrukcijos (MINOVA) dažniausiai pasireiškia krūtinės skausmu, plintančiu į kairę ranką, žandikaulį, nugarą ar epigastriumą, taip pat dusuliu, bendru nuovargiu ar kitais nespecifiniais simptomais (14). Didžioji dauguma atvejų priskiriama prie NSTEMI, o tik nedidelė dalis – su ST segmento pakilimu (16). Tyrimai rodo, kad net 78–84 % MINOVA atvejų pasireiškia kaip NSTEMI (53). Dėl dažnesnio NSTEMI tipo, atipinių simptomų bei jų įvairovės, ypač moterims ir jaunesniems pacientams, MINOVA diagnozė gali būti nustatoma pavėluotai ar netiksliai.

Inkstų ląstelių karcinoma (ILK) dažnai pasireiškia sisteminiais simptomais – svorio kritimu, hematurija, pilvo šono skausmu, prakaitavimu, bendru silpnumu. Apie 60 % ILK atvejų vis dar nustatomi atsitiktinai, atliekant vaizdinimo tyrimus dėl kitų priežasčių (54). Inkstų ląstelių karcinoma diagnozuojama atliekant pilvo ultragarsą, KT ir MRT, leidžiančiais tiksliai įvertinti inkstų naviko morfologiją bei progresavimą (55). Nors ultragarsinis tyrimas yra ekonomiškai ir be radiacinio poveikio, jo jautrumas ir specifiškumas labai priklauso nuo naviko dydžio ir gydytojo patirties, o įprastą KT tyrimą riboja kaina, radiacijos poveikis ir atsitiktinių radinių rizika. Šiuo metu trūksta kliniškai patvirtintų šlapimo ar serumo ILK biožymenų, todėl itin svarbi tampa molekulinė diagnostikos priemonių paieška. Citogenetinės ir genetinės analizės pagerino ILK potipių klasifikaciją, tačiau tikslių molekulinė biomarkerių, taikytinų klinikinėje praktikoje, vis dar nėra

(30). Naujausi mikroRNR raiškos tyrimai parodė, kad jie yra perspektyvūs ILK subklasifikavimui ir prognozės nustatymui ir kad specifiniai mikroRNR raiškos modeliai koreliuoja su skirtingais ILK histologiniais potipiais bei Fuhrmano klasifikacija. Tokie perspektyvūs duomenys leidžia tikėtis, kad ateityje miRNR ekspresijos pokyčiai galėtų būti taikomi kaip neinvaziniai įrankiai ILK potipių diagnostikai bei pacientų stebėsenai (56).

Diagnostinis MINOVA algoritmas, grindžiamas klinikinių duomenų, instrumentinių tyrimų bei invazinių metodų visuma, leidžia nuosekliai atmesti obstrukcinės kilmės miokardo infarktą bei identifikuoti alternatyvias arba specifines etiologijas (3 lentelė). Persidengiantys simptomai tarp MINOVA ir kitų būklių reikalauja išsamių laboratorinių ir vaizdinių tyrimų diferencinėje diagnostikoje. Pagrindiniai pradinio ištyrimo elementai apima klinikinę anamnezę, EKG, širdies biomarkerių – ypač TnI – nustatymą, echokardiografiją bei koronarografiją (7). Ne visada koronarografijos metu aptinkami pažeidimai, ypač jei yra įvykusi savaiminė trombolizė, todėl itin svarbų vaidmenį atlieka pažangūs, didelės rezoliucijos intravaskulinio vaizdavimo metodai – IVUS ir OCT. Jie padeda detaliai įvertinti subtilius kraujagyslių sienelių pakitimus, tokius kaip aterominės plokštelės plyšimas, SVAD, tromboembolija, VAS ar net vainikinių arterijų anomalijos pacientams, sergantiems Takotsubo sindromu (34, 57).

3 lentelė. Diagnostinis algoritmas miokardo infarktui be vainikinių arterijų obstrukcijos naudojant šviesoforo šviesų principą. Adaptuota iš 2020 m. Europos kardiologų draugijos (EKD) gairių apie ūminių koronarinių be ST segmento pakilimo sindromų valdymą (32).



Paaškinimai: MINOVA – miokardo infarktas be vainikinių arterijų obstrukcijos; MRT – magnetinio rezonanso tomografija; MI – miokardo infarktas; PATE – plaučių arterijos trombinė embolija; VAL – vainikinių arterijų liga; SVAD – spontaninė vainikinių arterijų disekacija; KMP – kardiomiopatija.

Tiek EKD, tiek ir AŠA pripažįsta svarbų širdies MRT vaidmenį MINOVA pacientų ištyrime. EKD ūminių NSTEMI gairės nurodo, jog širdies MRT rekomenduojamas (IB klasė) visais MINOVA atvejais, kai miokardo pažeidimo priežastis nėra aiški (16, 32). AŠA nurodo, jog širdies MRT yra vienintelis neinvazinis tyrimo metodas, rekomenduojamas po invazinės vainikinių arterijų angiografijos atlikimo (14). Širdies MRT tyrimas padeda diferencijuoti MI nuo miokardito, Takotsubo sindromo ar kitų kardiomiopatijų (2, 58). Taip pat šis metodas leidžia aptikti ir galimas ekstrakardines patologijas, kaip, pavyzdžiui, inkstų navikus. Todėl diferencinei diagnostikai būtina naudoti ne tik standartinius, bet ir pažangius vaizdinimo metodus, ypač esant nespecifinei klinikai ir papildomiems rizikos veiksniams.

6.6 Miokardo infarkto be vainikinių arterijų obstrukcijos gydymas

Nustačius 2 tipo MI arba MINOVA, gydymas turi būti nukreiptas į nustatytą arba tikėtiną etiologinį mechanizmą. Pradiniame etape, ypač esant tachikardijai ar padidėjusiam simpatinės sistemos aktyvumui, galima skirti β -adrenoblokatorių (BAB), jei pacientas neturi kontraindikacijų, tokių kaip bradikardija, reikšminga hipotenzija ar ūminis širdies nepakankamumas (16, 26). Vis dėlto BAB veiksmingumas MINOVA pacientų populiacijoje nėra vienareikšmiškai įrodytas – kai kurių tyrimų duomenimis, šie vaistai neturėjo reikšmingos įtakos mirtingumui ar pakartotiniams kardiovaskuliniams įvykiams (14, 26). Svarbu atsižvelgti į tai, kad 2 tipo MI gali būti esamos vainikinių arterijų ligos ar struktūrinės širdies patologijos klinikinė išraiška, todėl būtina išsamiai įvertinti ir gydyti jau esamas gretutines širdies patologijas. Padidėjęs miokardo deguonies poreikis dėl tachikardijos, hipertenzijos ar kitų būklių sumažina miokardo aprūpinimą deguonimi, ypač jei jau yra aterosklerotinių vainikinių arterijų pakitimų (16).

Pavykus identifikuoti MINOVA priežastį, specifinė terapija turėtų būti taikoma remiantis konkrečiomis klinikinėmis rekomendacijomis. Pavyzdžiui, jei nustatomas VAS, pagrindinį vaidmenį gydyme atlieka kalcio kanalų blokatoriai (KKB) ir nitratai, kurie veiksmingai sumažina spazmų dažnį bei intensyvumą (7, 26). Esant įtariamam tromboemboliniam mechanizmui, reikalinga papildoma antikoagulantų terapija (51).

Jei identifikuojamas aterosklerotinės plokštelės plyšimas ar erozija, dažniausiai taikomas medikamentinis gydymas, kuris apima aspiriną, didelio intensyvumo statinų terapiją, o esant kairiojo skilvelio disfunkcijai – ir BAB bei angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius (AKFI) arba angiotenzino II receptorių blokatorius (ARB). Pastarųjų dviejų vaistų grupių skyrimas taip pat

svarstytinas esant išsaugotai KS išstūmio frakcijai. Kai kuriais atvejais galima apsvarstyti ir dvigubą antitrombocitinę terapiją klopidogreliu arba tikagreloru, tačiau aiškiai pagrįstų indikacijų kol kas trūksta (16, 26, 51). Invazinis gydymas – vainikinių arterijų stentavimas – taip pat gali būti svarstomas, tačiau šiuo metu jis neturi aiškiai apibrėžtų indikacijų ir rekomenduojamas tik išskirtiniais atvejais, kai medikamentinė terapija neveiksminga arba pacientų simptomatika yra išreikšta ir sunkiai valdoma medikamentinėmis priemonėmis (16, 26).

Jei MINOVA etiologija lieka neaiški, rekomenduojama pacientą vertinti ir gydyti kaip po tipinio ūminio koronarinio sindromo su obstrukcija, įskaitant kompleksinę antiangininę terapiją ir aktyvią rizikos veiksnių korekciją (41, 51). Ilgalaikis gydymas dažnai apima aspirino vartojimą, statinų skyrimą, AKFI ar ARB (7, 26, 51, 52).

Statinų vartojimas MINOVA pacientams siejamas su reikšmingu mirtingumo mažėjimu ir retesnėmis kardiovaskulinėmis komplikacijomis, o jų naudingas poveikis siejamas su uždegiminio atsako slopinimu, aterosklerozinių plokštelių stabilizavimu, endotelio funkcijos gerinimu ir fibrozės procesų mažinimu (2, 51). Panašų teigiamą poveikį ilgalaikėms klinikinėms baigtims rodo ir AKFI bei ARB vartojimas, kurie be kraujospūdžio kontrolės taip pat pasižymi endotelį apsaugančiu ir antifibroziniu veikimu (51, 52).

Dvigubos antitrombocitinės terapijos (aspirinas ir P2Y₁₂ inhibitoriai) nauda MINOVA atveju kol kas lieka neaiški ir ribotai pagrįsta. Kai kurių tyrimų duomenys rodo galimą naudą pacientams, kuriems identifikuota plokštelės erozija ar trombotiniai komponentai, tačiau bendros rekomendacijos šiai terapijai kol kas nėra pateiktos (16, 26).

Vazospastinės krūtinės anginos atvejais perkutaninė koronarinė intervencija (PKI) nerekomenduojama, išskyrus atsparumo optimaliai medikamentinei terapijai atvejus. Klinikinėje praktikoje PKI nauda MINOVA atvejais nėra įrodyta, todėl daugumoje situacijų ši procedūra turėtų būti atsargiai vertinama, vengiant perteklinių intervencijų ir jų galimų komplikacijų (16, 26).

Galiausiai būtina atkreipti dėmesį į ilgalaikę stebėseną ir antrinę prevenciją. Kompleksinis gydymas, kuris apima tiek vaistų skyrimą, tiek gyvenimo būdo pokyčius – mitybos korekciją, fizinio aktyvumo didinimą, svorio mažinimą ir streso valdymą – yra esminis elementas, užtikrinantis geresnę pacientų gyvenimo kokybę ir ilgesnį išgyvenamumą (51, 52).

6.7 Inkstų ląstelių karcinomos gydymo įtaka širdies ir kraujagyslių sistemai

Inkstų ląstelių karcinomos (ILK) gydymui skirti vaistai, ypač tikslinė terapija ir imunoterapija, iš esmės pakeitė pažengusios ligos valdymą. Vis dėlto, šie gydymo metodai gali paskatinti uždegiminius mechanizmus, prisidedančius prie kardiovaskulinių komplikacijų, įskaitant MINOVA,

išsivystymo. Tikslinė terapija, apimanti multikinazių inhibitorius (MKI, pavyzdžiui, sorafenibas, sunitinibas, aksitinibas), žinduolių rapamicino taikinio (mTOR) inhibitorius bei kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (VEGF) inhibitorius, slopina naviko angiogenezę ir augimą reguliuojančius signalinius kelius. Vis dėlto, šie preparatai siejami su padidėjusiu uždegiminiu citokinų kiekiu, endotelio funkcijos sutrikimu, sumažėjusiu NO prieinamumu, paskatinta vazokonstrikcija ir arterine hipertenzija (31, 59, 60). Gydomo sukelta arterinė hipertenzija didina širdies pokrūvį, taip keldama miokardo išemijos ir infarkto, įskaitant MINOVA, riziką (59).

Taip pat ir imunoterapija, naudojanti imuninių kontrolės taškų inhibitorius (ICI, pavyzdžiui, nivolumabas ir ipilimumabas), nors veiksmingai skatina imuninę atsaką prieš navikines ląsteles, gali sukelti imuninius šalutinius reiškinius, tokius kaip miokarditas ir kitos širdies komplikacijos (61). Šie preparatai gali sutrikdyti imuninius reguliacinius kelius, skatinti uždegimą širdies audinyje, bloginti endotelio funkciją ir didinti trombozių riziką. MKI ir ICI derinys taip pat siejamas su padidėjusia uždegimine apkrova bei reikšmingai didesne kardiovaskulinių komplikacijų rizika (62). Farmakologinis ILK gydymo poveikis yra svarbus veiksnys, didinantis kardiovaskulinių įvykių riziką, ypač pacientams su predisponuojančiais rizikos veiksniais.

Širdies ir kraujagyslių būklę reikšmingai veikia vaistų sąveikos ir šalutiniai poveikiai, todėl vaistų pasirinkimas ILK sergantiems pacientams turėtų būti individualizuotas. Kadangi gydymas MKI siejamas su padidėjusia trombocitopenijos ir krešėjimo sutrikimų rizika, būtina ypač atsargiai vertinti jų derinimą su antikoaguliantais (59, 61, 63). Taip pat dažnai reikalingi antihipertenziniai vaistai, kontroliuojant MKI sukeltą hipertenziją. Nors dauguma antihipertenzinių preparatų neturi neigiamos įtakos priešnavikiniam gydymo veiksmingumui, ypatingas dėmesys turi būti skiriamas vaistams, kurie slopina CYP3A4 fermentą (pavyzdžiui, diltiazemas ar verapamilis), nes šis fermentas būtinas MKI metabolizmui kepenyse (59, 62, 63). Nepakankamai įvertinus vaistų sąveiką, gali sumažėti gydymo veiksmingumas ir padidėti toksinis poveikis.

Anemija, dažna ILK komplikacija, taip pat reikšmingai blogina širdies ir kraujagyslių sistemos būklę, netiesiogiai didindama miokardo deguonies poreikį ir išeminių įvykių, įskaitant MINOVA, riziką. Ši būklė dažnai kyla dėl daugelio faktorių sąveikos, įskaitant lėtinį uždegimą, geležies stoką ir priešvėžinio gydymo poveikį. Anemija dažniau nustatoma pacientams, sergantiems MINOVA su onkologine liga – net 47,6 % atvejų, palyginti su 21,6 % pacientų be vėžio (31). Įvairių tyrimų duomenimis, anemija nustatoma iki 60 % pacientų, sergančių lėtine inkstų liga, ir 25,7–52 % pacientų, sergančių ILK ir yra siejama su labiau pažengusia ligos stadija bei prastesne išgyvenamumo prognoze (64, 65). Anemijai koreguoti naudojami eritropoezę stimuliuojantys vaistai, kurie, nors

gerina audinių oksigenaciją, gali didinti kraujo klampumą ir papildomai didinti ŠKL komplikacijų riziką (66).

6.8 Prognozė

Miokardo infarktas be vainikinių arterijų obstrukcijos (MINOVA) paprastai pasižymi palankesne prognoze nei MI su VAL. Naujausi duomenys rodo reikšmingus su lytimi susijusius skirtumus. Moterys, kurioms yra ≤ 70 metų, sergančios MINOVA, dažniau nei vyrai patiria nepageidaujamus reiškinius, nulemtus skirtingų patofiziologinių išemijos mechanizmų (67). Literatūros duomenimis, MINOVA pacientų hospitalinis mirtingumas yra net 63 % mažesnis, o 12 mėnesių bendro mirtingumo rodiklis – 41 % mažesnis nei pacientų, kuriems nustatyta MI su VAL. Visgi, absoliutus pirmųjų metų MINOVA mirtingumo rodiklis (4,7 %) vis dar laikomas kliniškai reikšmingu ir reikalauja atidaus pacientų stebėjimo bei gydymo optimizavimo (68, 69). Kita vertus, KAMIR–NIH registro duomenimis, dvejų metų mirtingumas tarp MINOVA ir MI su VAL grupių buvo panašus (atitinkamai 9,1 % ir 8,8 %), kas rodo galimai heterogeninę MINOVA prognozę, priklausančią nuo diagnostikos ir gydymo aplinkybių.

Miokardo infarktu be vainikinių arterijų obstrukcijos (MINOVA) sergančių pacientų ilgalaikė prognozė taip pat reikšmingai priklauso nuo gretutinių, ypač onkologinių, patologijų buvimo. Neseniai atlikti tyrimai atskleidžia, jog aktyvų onkologinį susirgimą turinčių MINOVA pacientų prognozė yra itin prasta: jų amžiumi ir lytimi standartizuotas metinis mirtingumo rodiklis gali siekti net 26,7 %, kai tuo tarpu be onkologinės ligos – tik 2,3 %. Aktyvi onkologinė liga MINOVA pacientams buvo reikšmingas nepriklausomas mirties rizikos veiksnys (rizikos santykis 3,12, 95 % PI: 2,41–4,04). Miokardo infarkto be vainikinių arterijų obstrukcijos (MINOVA) diagnozė be gretutinių onkologinių patologijų gali būti susijusi su mažesne ilgalaikė mirties rizika (rizikos santykis 0,69; 95 % PI: 0,47–0,97) (31).

Tuo tarpu ILK prognozė pastaruoju metu gerėja – šie pokyčiai siejami su intensyvia pažangių gydymo metodų plėtra, tokių kaip taikinių terapija bei imunoterapija. Nauji epidemiologiniai duomenys rodo, kad ILK mirtingumas pastaraisiais metais mažėja vidutiniškai 2 % kasmet, ypač sergant šviesiųjų ląstelių karcinoma (29, 71). Individualizuotos tarpdisciplininės gydymo strategijos leidžia pasiekti geresnius ilgalaikio išgyvenamumo rodiklius net ir pažengusių ligos stadijų pacientams.

6.9 Tarpdisciplininės komandos svarba

Visapusiška pacientų, sergančių onkologinėmis bei širdies ir kraujagyslių ligomis, priežiūra neįmanoma be glaudaus tarpdisciplininio bendradarbiavimo. Pacientai, kuriems diagnozuotas MINOVA ir ILK, dažnai skundžiasi bendrais nespecifiniais simptomais, apsunkinančiais diagnostiką ir galinčiais lemti pavėluotą tinkamos gydymo taktikos parinkimą (45). Kardioonkologinę komandą paprastai sudaro kardiologai, urologai, onkologai, slaugytojai ir kiti sveikatos priežiūros specialistai. Svarbų vaidmenį taip pat atlieka reabilitacijos specialistai, farmakologai bei psichologai, prisidedantys prie paciento būklės stabilizavimo, šalutinio gydymo poveikio valdymo bei paciento gyvenimo kokybės gerinimo. Šių sričių profesionalai glaudžiai bendradarbiauja spręsdami klinikinius iššūkius, ypač prižiūrėdami ILK sergančius pacientus, kuriems taikomos terapijos, turinčios reikšmingą toksinį kardiovaskulinį poveikį.

Vienas iš pagrindinių klinikinių iššūkių yra tinkamas antikoaguliacinės terapijos valdymas pacientams, sergantiems ILK, kuriems būdinga padidėjusi kraujavimo rizika. Tokiais atvejais būtina subalansuoti trombozės ir kraujavimo rizikas, ypač kai taikoma MKI terapija, galinti dar labiau sutrikdyti hemostazę (59). Tinkama hemostazės stebėsena ir nuolatinis laboratorinių rodiklių sekimas tampa esmine klinikinės priežiūros dalimi.

Kardiovaskulinės sistemos vertinimas prieš onkologinio gydymo pradžią, jo metu ir po jo yra neatsiejama integruotos priežiūros dalis. Šis vertinimas, apimantis echokardiografiją, elektrokardiogramą bei širdies biomarkerių, tokių kaip troponinai ir NT-proBNP, analizę, leidžia laiku identifikuoti ankstyvus kardiotoksinius pakitimus. Jų nustatymas ankstyvoje stadijoje sudaro prielaidas gydymo koregavimui ir reikšmingai sumažina sunkių širdies ir kraujagyslių komplikacijų riziką.

Be tiesioginės medicininės intervencijos, svarbią reikšmę turi gyvenimo būdo korekcija. Subalansuota mityba, reguliarus fizinis aktyvumas bei aktyvaus ir pasyvaus rūkymo nutraukimas padeda mažinti su ILK gydymu susijusią kardiovaskulinę riziką ir gerina bendrą pacientų prognozę. Dėl to tarpdisciplininė komanda turėtų aktyviai skatinti pacientus laikytis sveikos gyvensenos principų viso gydymo laikotarpiu ir ilgalaikėje stebėsenoje.

Komanda, turinti išsamų supratimą apie onkologinio gydymo ir širdies bei kraujagyslių sistemos sąveiką, gali užtikrinti gydymo saugumą ir efektyvumą, optimizuodama tiek onkologinius, tiek kardiovaskulinius gydymo rezultatus. Individualizuota priežiūra, grindžiama kiekvieno paciento rizikos profiliu, yra esminė šiuolaikinės kardioonkologinės praktikos dalis.

7. APTARIMAS, IŠVADOS, PASIŪLYMAI

Aprašytas klinikinis atvejis atspindi sudėtingą ir retą situaciją – pacientei diagnozuotas MINOVA, kurį netrukus lydėjo ILK nustatymas. Nors ryšys tarp šių dviejų būklių tebėra nepakankamai ištirtas, vis daugiau mokslinių duomenų rodo jų bendrus rizikos veiksnius bei patofiziologinius mechanizmus, tokius kaip sisteminė uždegiminė reakcija, oksidacinis stresas, endotelio disfunkcija ir hiperkoaguliacinė būklė.

Pacientės anamnezėje nustatyti reikšmingi rizikos veiksniai, būdingi abiem ligoms: arterinė hipertenzija ir dislipidemija. Kadangi pacientė reguliariai vaistų nevarto ir nesilaikė gydymo rekomendacijų, šie veiksniai galėjo ženkliai prisidėti tiek prie kardiovaskulinės patologijos, tiek prie onkologinės ligos išsivystymo.

Klinikinis MINOVA pasireiškimas pacientei buvo tipiškas ir atitiko literatūroje dažniausiai aprašomus simptomus – staiga prasidėjęs spaudžiančio pobūdžio krūtinės skausmas, plintantis į kairę ranką ir lydimas dusulio. Diagnostika taip pat atitiko MINOVA kriterijus: reikšmingas TnI koncentracijos padidėjimas, nespecifiniai ST segmento pokyčiai EKG bei koronarinė angiografija be reikšmingos vainikinių arterijų stenozės.

Remiantis naujausiomis klinikinėmis rekomendacijomis, pacientams, sergantiems MINOVA, ypač esant neaiškiai etiologijai, svarbus išplėstas diagnostinis ištyrimas, apimantis širdies MRT bei intravaskulinį vaizdinimą – IVUS bei OCT. Aptariamam atveju atliktas širdies MRT tyrimas ne tik leido atmesti miokarditą ir kitas kardiomiopatijas, bet ir tapo lemtingu žingsniu, leidusiu aptikti ekstrakardinį radinį – kairiojo inksto naviką, patvirtintą kaip šviesiųjų ląstelių karcinoma.

Svarbu paminėti, kad pacientė klinikinėje eigoje taip pat patyrė sisteminius simptomus – kūno svorio kritimą, naktinį prakaitavimą bei fizinio krūvio sukeltą skausmą krūtinėje, kurie retrospektyviai buvo susieti su onkologiniu procesu. Tokie simptomai dažnai stebimi sergant ILK, tačiau praktikoje gali būti neaptikti ar klaidingai priskirti kardiovaskulinei patologijai, todėl šiuo atveju pabrėžiama ankstyvos neširdinės kilmės patologijų diagnostikos svarbą (54, 55).

Šiuo klinikiniu atveju pabrėžiama tarpdisciplininės komandos svarba vertinant pacientus, sergančius neaiškos kilmės MINOVA. Netipinių simptomų ar laboratorinių bei instrumentinių tyrimų pakitimų atveju diferencinėje diagnostikoje turėtų būti apsvarstoma ir onkologinių procesų galimybė. Europos kardiologų draugijos gairėse rekomenduojamas sisteminis vidaus organų ištyrimas pacientams, kuriems MINOVA diagnozė nėra tiksliai arba yra papildomų rizikos veiksnių.

Mūsų pacientės gydyme dalyvavę kardiologai, urologai, onkologai, radiologai bei kiti sveikatos priežiūros specialistai užtikrino greitą ir tikslią diagnostiką bei veiksmingą gydymą.

Pirminis pacientės gydymas buvo vykdomas pagal ūminio koronarinio sindromo valdymo algoritmą, įskaitant antitrombocitinį, beta blokatorių, statinų bei AKFI vartojimą. Po ILK diagnozavimo, buvo atlikta laparoskopinė nefrektomija. Atsižvelgiant į ankstyvą naviko stadiją ir mažą metastazavimo riziką, sisteminis priešnavikinis gydymas buvo atidėtas. Nors ir pacientės onkologinė prognozė palanki, literatūroje rodoma būtinybė tęsti ilgalaikę kardiovaskulinę priežiūrą dėl padidėjusios širdies ir kraujagyslių komplikacijų rizikos.

Aptariamas klinikinis atvejis demonstruoja ne tik savalaikės ir nuoseklios diagnostikos svarbą, bet ir tarpdisciplininio bendradarbiavimo reikšmę pacientų, sergančių MINOVA ir kartu pasireiškiančiomis onkologinėmis ligomis, priežiūrai. Savalaikė diagnostika ir sklandus specialistų komandinis darbas tikėtina ženkliai prisidėjo prie palankios pacientės klinikinės baigties.

Pasiūlymai praktikai ir moksliniams tyrimams:

- Platesnis intravaskulinių vaizdinimo metodų (IVUS, OCT) taikymas atrinktiems MINOVA pacientams, siekiant tikslesnės etiologinės diagnostikos ir individualizuoto gydymo planavimo.
- Tarptautinių MINOVA pacientų registrų plėtra, su sisteminga onkologinių susirgimų ir jų gydymo duomenų integracija.
- Gairių papildymas atskiru skyriumi, skirtu onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams su MINOVA diagnoze, siekiant optimizuoti klinikinį sprendimų priėmimą.
- Klinikinių algoritmų tobulinimas, įtraukiant sisteminių simptomų, uždegiminių ir onkologinių žymenų vertinimą bei vidaus organų būklės ištyrimą.
- Kompleksinio, etiologiškai orientuoto ir tarpdisciplininio požiūrio taikymas pacientų priežiūroje, siekiant pagerinti diagnostikos tikslumą, gydymo veiksmingumą ir ilgalaikės klinikinės baigties.

8. LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Xu X, Zhang G, Li Z, Li D, Chen R, Huang C, et al. MINOCA biomarkers: Non-atherosclerotic aspects. *Clin Chim Acta*. 2023;551:117613. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117613>
2. Liang K, Nakou E, Del Buono MG, Montone RA, D'Amario D, Bucciarelli-Ducci C. The Role of Cardiac Magnetic Resonance in Myocardial Infarction and Non-obstructive Coronary Arteries. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:821067. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.821067>
3. Esper RJ, Kaski JC. A Breakthrough in the Pathogenesis of Ischemic Heart Disease: the MINOCA and INOCA Challenge. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(9):104. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.v87.i5.16085>
4. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38(3):143–153. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw149>
5. Chatta P, Park E, Ghatnekar N, Kirk S, Hilliard A, Parwani P. A case report of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries as the initial presentation of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Eur Heart J Case Rep*. 2022;6(1):ytac021. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytac021>
6. Panday P, Hausvater A, Pleasure M, Smilowitz NR, Reynolds HR. Cancer and Myocardial Infarction in Women. *Am J Cardiol*. 2023;194:2733. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.02.007>
7. Scalone G, Niccoli G, Crea F. Editor's choice—pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8(1):54–62. <https://doi.org/10.1177/2048872618782414>
8. Gross H, Steinberg WH. Myocardial infarction without significant lesions of coronary arteries. *Arch Intern Med*. 1939;64:249–67.
9. Beltrame JF. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). *J Intern Med*. 2013;273:182–5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02591.x>
10. Lindahl B, Baron T, Albertucci M, Prati F. Myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease. *EuroInterv*. 2021;17(11):e875–87. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-21-00426>
11. Yildiz M, Ashokprabhu N, Shewale A, Pico M, Henry TD, Quesada O. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA). *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1032436. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1032436>

12. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
13. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237–69. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
14. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM, 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:e891–908. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000670>
15. Dees D, Rahimi F, Amann M, Nührenberg TG, Löffelhardt N, Schmitz R, et al. Prevalence and causes of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries in a contemporary cohort of patients with suspected myocardial infarction. *J Clin Med*. 2021;10(21):5188. <https://doi.org/10.3390/jcm10215188>
16. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720–3826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
17. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bedke J, Capitanio U, Dabestani S, et al. European Association of Urology Guidelines on renal cell carcinoma: The 2022 update. *Eur Urol*. 2022;82(4):399–410. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.03.006>
18. Antic T, Taxy JB. Introduction to renal neoplasms and clinical relevance. In: Renal neoplasms. New York, NY: Springer; 2014. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0431-0_1
19. Muglia VF, Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. *Radiol Bras*. 2015;48(3):166–174. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2013.1927>
20. Rashid S, Maqbool KU, Hassan U, et al. Association of depression with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: a systematic review. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2024;14(1). <https://doi.org/10.55729/2000-9666.1296>
21. Vidal-Perez R, Abou Jokh Casas C, Agra-Bermejo RM, Alvarez-Alvarez B, Grapsa J, Fontes-Carvalho R, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: A comprehensive review and future research directions. *World J Cardiol*. 2019;11(12):305–315. <https://doi.org/10.4330/wjc.v11.i12.305>
22. La, S., Beltrame, J. & Tavella, R. Sex-specific and ethnicity-specific differences in MINOCA. *Nat Rev Cardiol* **21**, 192–202 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00927-6>

23. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, et al. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): results from the VIRGO study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(13):e009174. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009174>
24. Baine KR, Welsh RC, Alemayehu W, Westerhout CM, Traboulsi D, Anderson T, 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;264:12–17. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.004>
25. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, et al. Mortality of myocardial infarction by sex, age, and obstructive coronary artery disease status in the ACTION registry–GWTG. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2021;14(5):e007097. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003443>
26. Sucato V, Comparato F, Ortello A, Galassi AR. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Curr Probl Cardiol*. 2024;49(7):102583. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2024.102583>
27. Haertel F, Montag C, Kraeplin T, Lauer B, Memisevic N, Moebius-Winkler S, et al. Management of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Germany: a single-center study on hospital resources and healthcare economics. *Front Public Health*. 2024;12:1407568. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1407568>
28. Eggers KM, Hjort M, Baron T, et al. Morbidity and cause-specific mortality in first-time myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries. *J Intern Med*. 2018;285(4):419–428. <https://doi.org/10.1111/joim.12857>
29. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
30. Bex A, Abu-Ghanem Y, Albiges L, Bonn S, Campi R, Capitanio U, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2025 update. *Eur Urol*. 2025. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2025.02.020>
31. Stepień K, Nowak K, Szłosarczyk B, Nessler J and Zalewski J (2022) Clinical Characteristics and Long-Term Outcomes of MINOCA Accompanied by Active Cancer: A Retrospective Insight Into a Cardio-Oncology Center Registry. *Front. Cardiovasc. Med*.9:785246. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.785246>
32. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without

- persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
33. Kerr AJ, Doughty RN. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA). In: Post TW, editor. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; [Accessed 2025 Mar 19]. Available from: <https://www.uptodate.com>
 34. Borzillo I, Filippo O, Manai R, Bruno F, Ravetti E, Galanti A, et al. Role of intracoronary imaging in myocardial infarction with non-obstructive coronary disease (MINOCA): a review. *J Clin Med*. 2023;12(6):2129. <https://doi.org/10.3390/jcm12062129>
 35. Hayes SN, Kim E, Saw J, Adlam D, Arslanian-Engoren C, Economy KE, et al. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(19):e523–e557. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000564>
 36. Alonderytė A, Šerpytis P, Šerpytis R, Alpert JS, Chen QM. Miokardo infarkto, nesant vainikinių arterijų obstrukcijos (MINOVA), diagnostikos ir gydymo ypatumai. *Sveikatos mokslai*. 2020;30(2). <https://doi.org/10.35988/sm-hs.2020.051>
 37. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgoglione F, Cammà G, 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):91–98. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx667>
 38. Ceasovschih A, Mantzouranis E, Dimitriadis K, Sorodoc V, Vlachakis PK, Karanikola A-E, et al. Coronary artery thromboembolism as a cause of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA). *Hellenic J Cardiol*. 2024;79:70–83. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2024.05.001>
 39. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015;131(10):861-870. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201>
 40. Zhang S, Taylor AK, Huang X, et al. Venous thromboembolism laboratory testing (factor V Leiden and factor II c.*97G>A), 2018 update: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2018;20(12):1489–1498. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0322-z>
 41. Pustjens TFS, Appelman Y, Damman P, Berg JMT, Jukema JW, de Winter RJ, et al. Guidelines for the management of myocardial infarction/injury with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): a position paper from the Dutch ACS working group. *Neth Heart J*. 2020;28:116–130. <https://doi.org/10.1007/s12471-019-01344-6>

42. Xu Q, Zhang T, Xia T, Jin B, Chen H, Yang X. Epidemiological trends of kidney cancer along with attributable risk factors in China from 1990 to 2019 and its projections until 2030: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Clin Epidemiol.* 2023;15:421–433. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S400646>
43. Del Buono MG, La Vecchia G, Rinaldi R, Sanna T, Crea F, Montone RA. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: the need for precision medicine. *Curr Opin Cardiol.* 2022;37(6):481–487. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000998>
44. Ba Z, Xiao Y, He M, Liu D, Wang H, Liang H, et al. Risk factors for the comorbidity of hypertension and renal cell carcinoma in the cardio-oncologic era and treatment for tumor-induced hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:810262. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.810262>
45. Merlo, A. C., Troccolo, A., Piredda, E., Porto, I., & Gil Ad, V. (2022). Myocardial Infarction With Non-obstructive Coronary Arteries: Risk Factors and Associated Comorbidities. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 895053. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.895053>
46. LV, D., CHEN, Y., TANG, L., TIAN, Y., REN, D., JIAN, N., ... & SHEN, T. (2024). Hectd2/tnfaip1 axis regulating the p38/jnk pathway to promote an inflammatory response in renal cell carcinoma cells. *In Vivo*, 38(3), 1094-1103. <https://doi.org/10.21873/invivo.13543>
47. Ibraheem, K., Yhmed, A. M. A., Qayyum, T., Bryan, N. P., & Georgopoulos, N. T. (2019). Cd40 induces renal cell carcinoma-specific differential regulation of traf proteins, ask1 activation and jnk/p38-mediated, ros-dependent mitochondrial apoptosis. *Cell Death Discovery*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/s41420-019-0229-8>
48. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Siasos G, Tsioufis C, Tousoulis D. Inflammatory mechanisms contributing to endothelial dysfunction. *Biomedicines.* 2021;9(7):781. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070781>
49. Wang Z, Wang J, Zhu Y, Liu C, Li X, Zeng X. Cause-specific mortality among survivors from T1N0M0 renal cell carcinoma: a registry-based cohort study. *Front Oncol.* 2021;11:604724. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.604724>
50. Zhan X, Chen T, Liu Y, et al. Trends in cause of death among patients with renal cell carcinoma in the United States: a SEER-based study. *BMC Public Health.* 2023;23:770. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15647-2>
51. Pasupathy, S., Rodgers, S. E., Tavella, R., McRae, S., & Beltrame, J. F. (2018). Risk of thrombosis in patients presenting with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA). *TH Open*, 2(2), e167-e172. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1645875>

52. Pelliccia F, Pasceri V, Tanzilli G, Speciale G, Camici PG, Gaudio C. Malignancy in patients with myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: a systematic review and meta-regression. *Eur J Intern Med.* 2020;81:38–43. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.06.018>
53. Rakowski T, Luca G, Siudak Z, Plens K, Dziewierz A, Kleczyński P, et al. Characteristics of patients presenting with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Poland: data from the ORPKI national registry. *J Thromb Thrombolysis.* 2018;47(3):462–466. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1794-z>
54. Campbell SC. Commentary RE: Increased Incidence of Serendipitously Discovered Renal Cell Carcinoma. *Urology.* 2020;145:333. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32304679>.
55. Vasudev NS, Ferguson R, Appleby L, Bahl A, Geddes C, Gibbins C, et al. Challenges of early renal cancer detection: symptom patterns and incidental diagnosis rate in a multicentre prospective UK cohort of patients presenting with suspected renal cancer. *BMJ Open.* 2020;10(5):e035938. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32398335>.
56. Kajdasz A, Majer W, Kluzek K, Sobkowiak J, Milecki T, Derebecka N, et al. Identification of RCC subtype-specific microRNAs—meta-analysis of high-throughput RCC tumor microRNA expression data. *Cancers (Basel).* 2021;13(3):548. <https://doi.org/10.3390/cancers13030548>
57. Sucato V, Novo G, Mongiovi M, Cilia C, Corrado E. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Intracoronary imaging-based diagnosis and management. *J Cardiol.* 2021;77(5):444–451. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2020.10.012>
58. Tornvall P, Brolin E, Caidahl K, Cederlund K, Collste O, Daniel M, et al. The value of a new cardiac magnetic resonance imaging protocol in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) – a case-control study using historical controls from a previous study with similar inclusion criteria. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0611-5>.
59. Møller N, Budolfsen C, Grimm D, Krüger M, Infanger M, Wehland M, et al. Drug-induced hypertension caused by multikinase inhibitors (sorafenib, sunitinib, lenvatinib and axitinib) in renal cell carcinoma treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4712. <https://doi.org/10.3390/ijms20194712>
60. Touyz RM, Herrmann SMS, Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies—focus on hypertension and arterial thrombotic events. *J Am Soc Hypertens.* 2018;12(6):409–25. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2018.03.008>
61. Albigès L, Tannir N, Burotto M, McDermott D, Plimack E, Barthélémy P, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma:

- extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*. 2020;5(6):e001079. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-001079>
62. Grünwald V, Voss M, Rini B, Powles T, Albigès L, Giles R, et al. Axitinib plus immune checkpoint inhibitor: evidence- and expert-based consensus recommendation for treatment optimisation and management of related adverse events. *Br J Cancer*. 2020;123(6):898–904. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0949-9>
 63. Wang X, Zhang X, Huang X, Li Y, Wu M, Liu J. The drug–drug interaction of sorafenib mediated by P-glycoprotein and CYP3A4. *Xenobiotica*. 2016;46(7):651–8. <https://doi.org/10.3109/00498254.2015.1109160>
 64. Sofue T, Nakagawa N, Kanda E, Nagasu H, Matsushita K, Nangaku M, et al. Prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease in Japan: a nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB). *PLoS One*. 2020;15(7):e0236132. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236132>
 65. Huang J, Feldman AS, Dong L, Cornejo K, Liu Q, Dahl DM, et al. Preoperative anemia as an independent prognostic indicator of papillary renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(5):e353–60. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2015.04.014>.
 66. Jörg DJ, Fuertinger D, Kotanko P. Mechanisms of hemoglobin cycling in anemia patients treated with erythropoiesis-stimulating agents. *PLoS Comput Biol*. 2023;19(1):e1010850. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010850>
 67. Eggers KM, Johnston N, Baron T, Hjort M, Lindahl B. Sex-Differences in clinical characteristics and outcomes in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA). *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1151490. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1151490>
 68. Abdu FA, Mohammed AQ, Liu L, Xu Y, Che W. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): a review of the current position. *Cardiology*. 2020;145:543–552. <https://doi.org/10.1159/000507462>
 69. Pasupathy S, Lindahl B, Litwin P, Tavella R, Williams M, Air T, et al. Survival in patients with suspected myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: a comprehensive systematic review and meta-analysis from the MINOCA global collaboration. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2021;14(11). <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.121.007880>
 70. Choo EH, Chang K, Lee KY, Lee D, Kim JG, Ahn Y, et al. Prognosis and predictors of mortality in patients suffering myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011990. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011990>
 71. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):17–48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>

1 PRIEDAS

ORIGINALAS NEBUS STUNČIAMAS



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. D. Jatužiui
mf@mf.vu.lt

2025-04-04 Nr. SR- *2218*
[2025-03-25 Nr. GR-2871]

auguste.ryselyte@gmail.com

DEL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso medicinos studijų programos studentė **Augustė Ryselytė** rengdama mokslinį darbą „Miokardo infarktas bei vainikinių arterijų obstrukcijos ir onkologinių susirgimų ryšys. Klinikinio atvejo aprašymas ir literatūros apžvalga“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakingas darbo vadovas R. Šerpytis.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktorė valdymui

Jolita Jakutienė

M. Skardžiūtė mingaile.skardziute@santa.lt

Santariškų g. 2,
LT-06406 Vilnius

Tel. +370 5 236 5000
Faks. +370 5 236 5111

Interneto svetainė: santa.lt
El.p. info@santa.lt

Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre,
kodas 124364561. PVM mokesčio kodas LT243645610

Ataskaitos data: 2025-05-08

Augustė Ryselytė

(vardas, pavardė)

Augustė Ryselytė

Laikotarpis:-

PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS KONKURSAI STRAIPSNAI SERIALINIUIOSE IR VIENKARTINIUIOSE LEIDINIUIOSE

Kitų tarptautinių duomenų bazių leidiniuose

1. Ryselytė, Augustė; Naskauskienė, Gintarė. Vėluojanti akromegalijos diagnostika sergant obstrukcine miego apnėja. Klinikinis atvejis // Sveikatos mokslai. Vilnius : Asociacija žurnalas "Sveikatos mokslai". ISSN 1392-6373. eISSN 2335-867X. 2026, priimtas publikuoti, [Nr. 2], p. [1-3]. [Academic Search Complete; Academic OneFile; Index Copernicus] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,500] [S3]
2. Ryselytė, Augustė; Šilkūnas, Mindaugas. Individualizuoto miomų gydymo svarba: klinikinio atvejo analizė ir literatūros apžvalga // Laboratorinė medicina. Vilnius : Lietuvos laboratorinės medicinos draugija. ISSN 1392-6470. 2025, [priimtas publikuoti], p. [1-3]. [Index Copernicus] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,500] [S3]
3. Ryselytė, Augustė; Malinauskienė, Laura; Burneikaitė, Greta; Badarienė, Jolita. Širdies ir kraujagyslių ligų ir sisteminės mastocitozės derinys: klinikinio atvejo aprašymas ir literatūros apžvalga = Combination of cardiovascular diseases and systemic mastocytosis: clinical case report and literature review // Laboratorinė medicina. Vilnius : Lietuvos laboratorinės medicinos draugija. ISSN 1392-6470. 2025, t. 27, Nr. 1, p. 7-11. [Index Copernicus] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,250] [S3]

KONFERENCIJŲ PRANEŠIMŲ TEZĖS

Konferencijos pranešimo tezės tarptautinėse DB

1. Ryselytė, Augustė; Badarienė, Jolita (temos vadovas); Malinauskienė, Laura (temos vadovas). Širdies ir kraujagyslių ligų ir sisteminės mastocitozės ryšys: klinikinio atvejo aprašymas ir literatūros apžvalga // Studentų mokslinės veiklos LXXVII konferencija, Vilnius, 2025 m. gegužės 16 d. : pranešimų tezės / leidinį sudarė Urtė Žakarytė. Vilnius : Vilniaus universiteto leidykla. eISSN 2783-7831. 2025, p. 407. (Vilnius University Proceedings, eISSN 2669-0233). DOI: 10.15388/SMVK.2025. [Dimensions; Scilit] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 1,000] [Indėlis autoriniais lankais: 0,071] [T1]
2. Ryselytė, Augustė; Šilkūnas, Mindaugas (temos vadovas). Iššūkiai gimdos miomų gydyme. Klinikinio atvejo analizė ir literatūros apžvalga // Studentų mokslinės veiklos tinklo LXXVI konferencija : Vilnius, 2024 m. gegužės 13-17 d. : pranešimų tezės / leidinį sudarė Kristijonas Puteikis, Rima Daunoravičienė. Vilnius : Vilniaus universiteto leidykla. eISSN 2783-7831. 2024, p. 16-17. (Vilnius University Proceedings, eISSN 2669-0233 ; vol. 42). DOI: 10.15388/SMVK.2024. [Dimensions] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 1,000] [Indėlis autoriniais lankais: 0,143] [T1]
3. Ryselytė, Augustė; Naskauskienė, Gintarė (temos vadovas). Akromegalija, sukelta sekretuojančios hipofizės makroadenomos, su obstrukcine miego apnėja. Klinikinio atvejo analizė ir literatūros apžvalga // Studentų mokslinės veiklos tinklo LXXVI konferencija : Vilnius, 2024 m. gegužės 13-17 d. : pranešimų tezės / leidinį sudarė Kristijonas Puteikis, Rima Daunoravičienė. Vilnius : Vilniaus universiteto leidykla. eISSN 2783-7831. 2024, p. 585-586. (Vilnius University Proceedings, eISSN 2669-0233 ; vol. 42). DOI: 10.15388/SMVK.2024. [Dimensions] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 1,000] [Indėlis autoriniais lankais: 0,143] [T1]

Konferencijos pranešimo tezės

1. Ryselytė, Augustė; Šerpytis, Rokas. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries with newly diagnosed cancer: case report // 8th meeting on Acute cardiac care and emergency medicine, May 26-27th, 2023, Lithuanian Academy of Sciences, Vilnius, Lithuania. Vilnius, 2023. ISBN 9786099638300. p. 79. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,500] [Indėlis autoriniais lankais: 0,036] [T2]

Sąrašą sudarė: Eglė Girkontienė, vyresnioji bibliografė,
VUB Mokslinės informacijos ir duomenų skyrius



2025-05-08