

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2021.5.2.1274>

СТЕНОКАРДИЯ БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ (Часть 1). ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ

С.П. Соловей

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь

УДК 616.12-009.72-074

Ключевые слова: необструктивное поражение, микрососудистая дисфункция, эпикардальный вазоспазм, микрососудистая стенокардия, вазоспастическая стенокардия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. С.П. Соловей. Стенокардия без обструктивного поражения коронарных артерий (часть 1). Патологические основы развития. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2021, Т. 5, № 2, С. 1274–1283.

Стенокардия является одним из наиболее частых симптомов ишемической болезни сердца (ИБС). Проведение коронароангиографического обследования у значительной части пациентов со стенокардией и признаками ишемии миокарда не обнаруживает обструктивных атеросклеротических изменений коронарных артерий (КА). Самостоятельными или дополнительными механизмами ишемии могут быть микрососудистая дисфункция и эпикардальный коронарный вазоспазм. Клиническая форма ИБС, в основе которой лежит ишемия, вызванная дисфункцией коронарных сосудов в отсутствие обструктивных изменений, относительно недавно получила определение INOCA (Ischaemia

with No Obstructive Coronary Artery Disease). Понятие INOCA объединяет две разновидности стенокардии – микрососудистую и вазоспастическую. Лежащие в основе INOCA коронарные вазомоторные расстройства имеют как различные патофизиологические механизмы, так и локализацию в самой сосудистой системе коронарного кровообращения. Клинически наиболее важными вазомоторными нарушениями являются эпикардальный и микрососудистый вазоспазм, нарушение микрососудистой вазодилатации. В статье изложен краткий обзор механизмов регуляции коронарного кровотока в физиологических условиях и сосудистой дисфункции при необструктивном атеросклеротическом поражении.

ANGINA WITHOUT OBSTRUCTIVE LESION CORONARY ARTERIES (Part 1). PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF DEVELOPMENT

S.P. Solovey

Scientific and Practical Centre "Cardiology" Minsk, Republic of Belarus

Key words: non-obstructive lesion, microvascular dysfunction, epicardial vasospasm, microvascular angina, vasospastic angina.

FOR REFERENCES. S.P. Solovey. Angina without obstructive lesion coronary arteries (part 1). Pathophysiological basis of development. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2021, vol. 5, no. 2, pp. 1274–1283.

Angina pectoris is one of the most common symptoms of ischemic heart disease (IHD). Coronary angiography in a significant part of patients with angina pectoris and signs of myocardial ischemia does not reveal obstructive atherosclerotic changes in the coronary arteries. Independent or additional mechanisms of ischemia can be microvascular dysfunction and epicardial coronary vasospasm. The clinical form of ischemic heart disease, which is based on ischemia caused by dysfunction of the coronary vessels in the absence of obstructive changes, has recently received the definition of INOCA (Ischaemia with No Obstructive Coronary

Artery Disease). The concept of INOCA comprises two types of angina pectoris – microvascular and vasospastic. The underlying INOCA coronary vasomotor disorders have both different pathophysiological mechanisms and localization in the vascular system of the coronary circulation itself. Clinically the most important vasomotor disorders are epicardial and microvascular vasospasm, impaired microvascular vasodilation. The article provides a brief overview of the mechanisms of regulation of coronary blood flow under physiological conditions and vascular dysfunction in non-obstructive atherosclerotic lesions.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НЕОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

На протяжении длительного времени «золотым» стандартом в диагностике ишемической болезни сердца (ИБС) считалась коронарная ангиография (КАГ) и часто спорные вопросы решались, ориентируясь на данные, полученные при ее проведении. Отсутствие

обнаружения обструктивных атеросклеротических изменений КА служило аргументом в пользу исключения диагноза. При этом ишемия, зарегистрированная во время нагрузочного тестирования, трактовалась как «ложноположительная проба», а из-под наблюдения кардиологов выпадала достаточно большая по численности и неоднородная по составу группа пациентов с истинной ИБС. В различных литературных источниках частота

выявления необструктивных форм поражения КА составляет от одной трети до 90% в зависимости от популяции пациентов, целей того или иного исследования, используемых методов диагностики ИБС, а также некоторых других факторов. Наибольшее количество случаев регистрируется при обследовании лиц с подозрением на ИБС, когда диагноз устанавливается впервые [1]. Например, по данным национального регистра Американского колледжа кардиологов, собранным более чем в 800 медицинских центрах, почти у двух миллионов человек, а это 60% из тех, кому проводилась КАГ, выявлен обструктивный коронарный атеросклероз (поражения со стенозом 50% и более). Однако после исключения перенесших ранее инфаркт миокарда (ИМ), реваскуляризацию, клапанную коррекцию, поступавших с острым коронарным синдромом (ОКС), когда для подсчета остались только лица с предполагаемой ИБС, этот процент составил лишь 37,6, остальные 248 215 человек – 62,4% не имели признаков обструкции [2]. Проспективный регистр пациентов Американского колледжа кардиологов, прошедших инвазивную КАГ, показал, что распространенность необструктивной ИБС составляет 51% у женщин и 32% у мужчин [3]. В другом многоцентровом регистре США при проведении КАГ в среднем у 41,9% пациентов обнаруживались неизмененные КА, чаще – в муниципальных клиниках по сравнению с академическими, достигая 76,9% [4].

Результаты многочисленных исследований, выполненных в европейских странах, также подтверждают частое отсутствие выраженного коронарного атеросклероза у «симптомных» пациентов. Так, в шведском регистре SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Register) у 80% женщин и у 40% мужчин в возрасте до 60 лет с симптомами стабильной стенокардии не были выявлены признаки стенозирующего коронарного атеросклероза [5]. В 1998–2009 гг. в Восточной Дании проводилось масштабное обследование лиц с предполагаемой стабильной стенокардией, среди 11 223 человек 65% женщин и 32% мужчин имели стенозы КА менее 50% [6]. В 2019 г. представлены новые рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и ведению пациентов с хроническими коронарными синдромами (ХКС, терминология экспертов ЕОК) [7], подчеркивающие, что до 70% пациентов с симптомами стенокардии и объективными признаками ишемии миокарда могут не иметь обструкции КА. В качестве одного из нововведений в данном документе предлагается обновленная шкала оценки претестовой вероятности наличия обструктивной ИБС. Несмотря на то, что наблюдательные исследования, ставшие основанием для этих изменений, выполнялись в странах с относительно низким риском сердечно-со-

судистых заболеваний, в связи с чем в менее благополучных странах новая шкала может недооценивать риск, тем не менее вероятность наличия обструктивной ИБС, определяемая до назначения пациенту инструментального диагностического теста, например, у мужчин и женщин в возрасте 50–59 лет с типичной клиникой стенокардии, составляет всего 32% и 13% соответственно.

В Российской Федерации из года в год увеличивается количество проводимых КАГ, о чем свидетельствуют опубликованные отчетные данные [8]. Однако примерно 50% из них не заканчиваются процедурой реваскуляризации миокарда. Если в 2010 г. на 161 200 КАГ приходилось только 80 814 операций аорто-коронарного шунтирования и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), то в 2017 г., при более чем двукратном росте КАГ – 434 608, реваскуляризации подверглись практически те же 50% пациентов – 243 000 человек, то есть продуктивность выявления обструктивных поражений КА по-прежнему остается невысокой. В работе, представленной Корок Е.В. и соавт., в группе обследованных с подозрением на ИБС во время плановой КАГ частота обнаружения пограничных стенозов КА оказалась лишь 3,8%, значимых – 40,6% [9].

Не так давно был выполнен крупнейший метаанализ исследований, доступных в базах данных PubMed, EMBASE и Кокрановской библиотеке, начиная с 1 января 1990 г. по 31 ноября 2015 г., включавший 1 395 190 пациентов со стабильной стенокардией, которым проводилась КАГ или компьютерная томографическая КАГ (КТ-КАГ) по поводу установленного или подозреваемого заболевания. В заключительных выводах говорится о том, что распространенность необструктивной ИБС (стеноз $\leq$ 50%) составляет 67% (95% ДИ 6,3–7,1%) [10].

Таким образом, у большинства пациентов, направляемых на коронароангиографическое обследование с симптомами стенокардии, нет стенозирующего поражения КА. Более того, считается, что в неотобранной популяции при оценке коронарного кровотока обструктивную ИБС имеют даже менее 10% [11]!

ПРИЧИНЫ ИШЕМИИ МИОКАРДА БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Определение понятия INOCA

Приведенные выше многочисленные статистические данные позволяют сделать вывод о том, что стенозирование КА далеко не всегда ассоциируется с ишемией миокарда и фактически в большинстве случаев отсутствует. Если же учесть, что у 20–30% пациентов приступы стенокардии персистируют

после технически успешной реваскуляризации и несмотря на адекватную антиишемическую терапию (возвратная, рефрактерная стенокардия) [12], то становится очевидным, что даже на фоне обструктивного атеросклероза ишемия миокарда может провоцироваться иными факторами.

Полученные в течение последних двадцати лет экспериментальные и клинические данные изменили представление о механизмах развития ишемии и причинах стенокардии. Появилось понимание ишемии как «многофакторного состояния». Доказаны функциональные механизмы, приводящие к ишемии миокарда в отсутствии поток-лимитирующего атеросклеротического поражения. Наряду с традиционными обструктивными изменениями эпикардиальных КА существуют диффузное поражение коронарного русла, коронарная микрососудистая дисфункция, эндотелиальное повреждение/дисфункция, вазоспазм эпикардиальных КА, миокардиальные мостики. Данные функциональные и структурные механизмы, обуславливающие несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, могут провоцировать ишемию обособленно или в сочетании друг с другом [13].

Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению ХКС в 2019 г. предлагают выделять в практической деятельности шесть наиболее распространенных клинических сценариев (профилей) пациентов [7]. Объединение в один из сценариев лиц с подозрением на **микрососудистую стенокардию** и **вазоспастическую стенокардию** подразумевает общность патогенеза этих состояний, а именно – отсутствие обструкции КА, а также назревшую практическую необходимость выявления таких пациентов и идентификации нозологической формы заболевания. Как будет далее рассмотрено, ишемия миокарда при таких клинических сценариях развивается в результате нарушения функции сосудов: в первом случае – **коронарной микрососудистой дисфункции**, во втором – **эпикардиальной сосудистой дисфункции**, которые могут быть самостоятельными или дополняемыми механизмами на фоне необструктивного коронарного атеросклероза [14, 15]. Такая форма ИБС, в основе которой лежит ишемия, вызванная **дисфункцией коронарных сосудов** в отсутствии обструктивного атеросклероза, относительно недавно получила определение INOCA (Ischaemia with No Obstructive Coronary Artery Disease) [16]. В русскоязычной литературе можно встретить термин ИБОКА (ишемия без обструкции КА) или ИНОПКА (ишемия при необструктивном поражении КА). В научном отчете Американской ассоциации сердца (АНА) в 2017 г. [17] понятие INOCA трактуется как:

1) стабильные хронические симптомы (несколько недель и более), указывающие на ишемию, такие, как дискомфорт в груди с класси-

ческими (стенокардия) и атипичными (по локализации, проявлениям и побуждающим факторам) признаками;

2) объективные доказательства ишемии миокарда по данным электрокардиографии (ЭКГ) или визуализации сердца (эхокардиография (ЭхоКГ), сцинтиграфия, магнитно-резонансная томография (МРТ) или спектроскопия) в состоянии покоя или во время стресса (физического, психического или фармакологического);

3) отсутствие ограничивающей коронарный кровоток обструкции (любого уменьшения диаметра эпикардиальной КА $\geq 50\%$ / FFR (fractional blood flow reserve) $< 0,8$) по данным КАГ (инвазивной или КТ-КАГ).

Из данного определения следует, что INOCA – это не острая клиническая форма. Тем не менее возможны осложнения, которые являются отражением волнообразного течения ИБС, с чередованием периодов обострения (острый ИМ, нестабильная стенокардия) и ремиссии. Наблюдательные исследования последних лет демонстрируют более высокую частоту неблагоприятных событий среди пациентов, страдающих INOCA, в сравнении с общей популяцией здоровых лиц [18]. Лежащие в основе INOCA **коронарные вазомоторные расстройства**, также называемые **коронарной сосудистой дисфункцией** или **функциональными заболеваниями КА**, имеют как различные патофизиологические механизмы, так и локализацию в самой сосудистой системе коронарного кровообращения.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА

Регуляция коронарного кровотока в физиологических условиях

Система коронарного кровообращения представлена тремя сосудистыми «отделами».

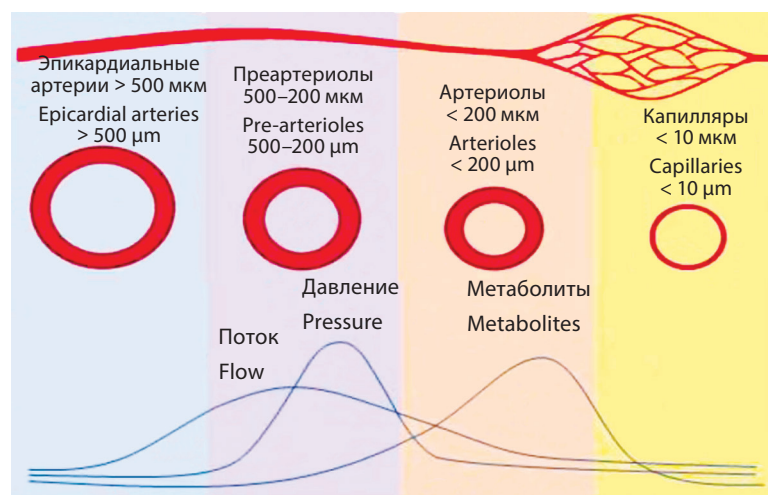
Проксимальный «отдел» составляют крупные (от 500 мкм до 5 мм в диаметре) **эпикардиальные КА**, выполняющие емкостные функции, обладающие низким сопротивлением потоку, располагающиеся субэпикардиально по поверхности сердца и дающие начало интрамуральным сосудам, проникающим в толщу миокарда. Эпикардиальные КА имеют толстую стенку с тремя хорошо разграниченными слоями: 1) адвентиция, в которой находятся сосуды и нервы; 2) круговой слой гладкомышечных клеток, определяющий диаметр сосуда; 3) интима, выстилаяемая слоем эндотелиальных клеток. В начале диастолы кинетика эпикардиальных КА способствует быстрому открытию после предшествующего систолического сжатия интрамиокардиальных сосудов. Это особенно важно, учитывая то, что 90% коронарного кровотока осуществляется в период диастолы [19].

Промежуточный «отдел» (100–500 мкм в диаметре) представлен **преартериолами**, характеризующимися наличием перепада внутрисосудистого давления. Эти сосуды лишены прямого вазомоторного контроля различных присутствующих в миокарде метаболитов из-за своего экстрамиокардиального (эпикардиального) расположения. Функцией преартериол является *поддержание давления в относительно узком диапазоне* при изменении коронарного перфузионного давления или коронарного кровотока: более проксимальные (диаметром от 500 до 150 мкм) чувствительнее к изменениям кровотока, тогда как более дистальные (от 150 до 100 мкм) – к изменениям давления [14]. Поэтому с увеличением давления в аорте дистальные преартериолы для обеспечения постоянного давления развивают миогенную констрикцию, что является одной из составляющих ауторегуляции коронарного кровотока.

Дистальный «отдел» состоит из интрамуральных (внутримиокардиальных) **артериол** (до 100 мкм в диаметре), на которые приходится более 50% от общего сопротивления КА. Чтобы соответствовать динамическим потребностям местного тканевого метаболизма, осуществляемого через коронарные капилляры, в этом отделе происходит значительное падение давления, но уже с возможностью метаболической регуляции кровотока, поскольку на тонус артериол теперь влияют вещества, вырабатываемые окружающими их кардиомиоцитами [20]. Функция артериол состоит в обеспечении обмена веществ и *соответствия между кровоснабжением и потребностью миокарда в кислороде* (рисунок 1).

Известно, что миокард – это аэробная ткань, требующая постоянной перфузии насыщенной кислородом крови для образования необходимой при сокращении энергии. Поэтому, в отличие от других органов, потребление кислорода сердцем в состоянии покоя почти максимальное – 75% от общего количества (в 20 раз выше, чем скелетными мышцами) [22]. И поскольку анаэробная метаболическая активность кардиомиоцитов ограничена, повышение потребности в кислороде из-за увеличения работы сердца (например, во время физической нагрузки) может быть удовлетворено *только за счет коррекции коронарного кровотока* (коронарная ауторегуляция). При изменении кровотока эпикардиальные КА и проксимальные артериолы поддерживают определенный уровень напряжения сосудистой стенки и таким образом в нормальных условиях коронарное кровообращение обеспечивает необходимое равновесие между спросом и предложением кислорода.

Коронарный вазомоторный тонус регулируется сократимостью гладкомышечных клеток сосудов в ответ на *механическую стимуляцию* внутрикоронарным давлением, потоком



Адаптировано из Vancheri F, Giovanni L, Vancheri S, Henein M. Coronary Microvascular Dysfunction. J. Clin. Med. 2020, 9(9), 2880; <https://doi.org/10.3390/jcm9092880> [21].

Abridged from Vancheri F, Giovanni L, Vancheri S, Henein M. Coronary Microvascular Dysfunction. J. Clin. Med. 2020, 9(9), 2880; <https://doi.org/10.3390/jcm9092880> [21].

крови, т.е. прямое воздействие гемодинамических сил, создающих «напряжение сдвига»; различные *метаболически активные молекулы* (например, оксид азота (NO), аденозин, простагландины, эндотелин, фактор деполаризации эндотелия). Некоторые из этих стимулов оказывают свое влияние на гладкомышечные клетки косвенно, через эндотелиоциты – **эндотелий-зависимая регуляция** сосудистого тонуса, тогда как другие действуют напрямую – **эндотелий-независимая регуляция**.

В здоровых сосудах коронарный кровоток и перфузия миокарда регулируются тонусом коронарных артериол, которым принадлежит фундаментальная роль в процессе метаболической регуляции кровотока. Тонус артериол высокий в покое, но в ответ на образующиеся в миокарде метаболиты происходит дилатация. Артериолярную дилатацию вызывает и увеличение скорости потока крови, тогда как уменьшение – сопровождается сужением артериол. Во время дилатации происходит снижение сопротивления в сосудистой системе в целом и давления в дистальной части преартериол, что в свою очередь, за счет включения миогенных механизмов, индуцирует дилатацию КА. Таким образом, расширение дистальных преартериол и артериол запускает поток-зависимую дилатацию в более крупных преартериолах и КА. С помощью включения данных физиологических регуляторных механизмов, путем «управления» сосудистым сопротивлением, в различных ситуациях циркуляция коронарного кровотока соответствует потребностям миокарда в кислороде.

Таким образом, регуляция коронарного кровообращения обеспечивается вазомоторным тонусом, создаваемым, в основном, в микроциркуляторном русле, отвечающем за большую часть сопротивления потоку, мо-

Рисунок 1. Коронарная макро- и микроциркуляция и механизмы, вызывающие расширение сосудов

Figure 1. Macro and micro coronary circulation, and mechanisms inducing vasodilatation

дулируя и кровяное давление, и тканевую перфузию. Причем артериолы и преартериолы составляют около 80% сопротивления коронарного кровотока [23]. Другими словами, микрососудистые структуры играют ключевую роль в регуляции системной гемодинамики, оксигенации, питании тканей, транспорте медиаторов, обмене газов и метаболитов.

Дисфункция коронарного кровотока при необструктивном атеросклеротическом поражении

Ишемия миокарда является результатом несоответствия между метаболической потребностью миокарда и коронарным кровотоком, обеспечивающим эту потребность. Недостаточное кровоснабжение может быть вызвано сосудистыми **анатомическими** или **функциональными** нарушениями в любых отделах коронарного русла. Кроме того, многочисленные **внесосудистые факторы**, в том числе влияющие и на осуществление коронарной микроциркуляции, также могут способствовать развитию ишемии миокарда (рисунок 2).

Анатомические причины, локализованные в эпикардиальной КА в виде уменьшения просвета атеросклеротической бляшкой, за счет снижения способности сосуда пропускать необходимый объем крови ведут к прогрессирующему сокращению резерва кровотока, нарушению перфузии миокарда и развитию соответствующих симптомов

и признаков ишемии, вызванных, например, физической / эмоциональной нагрузкой, когда появляется необходимость в большем объеме крови для обеспечения более интенсивного метаболизма миокарда в этих условиях [25]. В отличие от данного механизма, коронарные вазомоторные расстройства представляют собой нарушенную способность адекватно регулировать кровоток в соответствии с потребностью миокарда в кислороде из-за **дисфункции ауторегуляции вазомоторного тонуса**, что также приводит к сокращению резерва кровотока, ишемии и стенокардии в условиях повышенной метаболической активности.

Под влиянием факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) дилатационный ответ эндотелия снижается. Причиной, лежащими в основе коронарной вазомоторной дисфункции, могут быть нарушения эндотелий-зависимых и / или эндотелий-независимых регуляторных механизмов.

Эндотелий-зависимая дисфункция вазомоторного тонуса

Данный тип дисфункции является следствием дисбаланса между факторами релаксации (например, NO) и констрикторами эндотелия (например, эндотелин). Коронарный эндотелий, реагируя на множество механических, биохимических факторов, частично или полностью регулирует вазомоторную функцию (сужение / расширение сосуда) за счет высвобождения ряда **эндотелий-зависимых факторов релаксации** (NO, простагландины, фактор гиперполяризации эндотелия и др.) [25]. Некоторые из этих веществ (ацетилхолин, гистамин, норэпинефрин, серотонин) оказывают и **одновременное прямое сосудосуживающее действие** через **гладкомышечные клетки**, которое ослабляется или даже прерывается стимулирующим вазодилаторным действием «здорового» эндотелия – важная отличительная особенность. Именно так происходит в норме при отсутствии или незначимом атеросклеротическом поражении сосуда. Сниженная вазодилаторная способность эндотелия может привести к стенокардии, если потребность в кислороде увеличивается, например, во время физической нагрузки. Эффект очень похож на ситуацию, при которой адекватное увеличение коронарного кровотока ограничено обструктивными изменениями в эпикардиальных КА. Наличие такого «стимулирующего» вазодилаторного действия эндотелия позволяет использовать его для диагностики нарушения вазомоторной функции как эпикардиальных КА, так и микрососудов. С этой целью, например, используют внутрикоронарное введение ацетилхолина во время провокационного тестирования. В здоровых сосудах низкие дозы ацетилхолина вызывают

Рисунок 2.
Механизмы ишемии
миокарда

Figure 2.
Mechanisms
of myocardial ischemia



Адаптировано из Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. European Heart Journal 2020;41(37):3504–20, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa503> [24].

Abridged from Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. European Heart Journal 2020;41(37):3504–20, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa503> [24].

ют вазодилатацию за счет высвобождения эндотелием NO, резистивные сосуды расширяются и кровоток увеличивается в 3–4 раза, улучшая перфузию миокарда. В более высоких дозах ацетилхолин также оказывает и прямое сосудосуживающее действие на мелкие КА через мускариновые рецепторы гладкомышечных клеток. Однако в зонах, где имеется дисфункция сосуда, такая реакция может происходить и при более низких дозах, тех, которые применяют для проведения теста. Поэтому в условиях заболевания ожидаемая эндотелий-зависимая релаксация любого сегмента коронарного русла, находясь под конкурирующим воздействием сосудистых гладкомышечных клеток, ослабевает или вовсе отсутствует, приводя к микрососудистому или эпикардиальному спазму, что соответствующим образом отражается на КАГ [26]. Такой аномальный ответ может являться результатом эндотелиальной дисфункции и / или повышенной реактивности гладкомышечных клеток.

Если коронарный эндотелий поврежден и функция его нарушена под действием ФР развития ССЗ (курение, гипергликемия, повышенное артериальное давление, ожирение и др.), возникающая патологическая вазоконстрикторная реакция очень часто встречается уже на ранней стадии атеросклероза [27].

Эндотелий-независимая дисфункция вазомоторного тонуса

Независимая от эндотелия дилататорная функция сосуда определяется тонусом гладкомышечных клеток [28]. Воздействие на клетки гладких мышц сосудов происходит напрямую или стимулируя высвобождение NO из эндотелия [25]. Наличие функциональных нарушений гладкомышечных клеток, регулирующих тонус артериол, можно выявить, наблюдая развитие слабого сосудорасширяющего эффекта вводимых папаверина/аденозина/дипиридамола, действие которых в значительной степени опосредовано гладкой мускулатурой резистивных сосудов.

Модулировать артериальный тонус могут симпатические и парасимпатические нервы. Симпатический контроль коронарного вазомоторного тонуса в состоянии покоя незначителен и зависит от баланса между β -адренергической дилатацией, которая преобладает, и α -адренергической вазоконстрикцией, которая имеет лишь ограниченный эффект [25]. Во время нагрузки коронарный тонус регулируется активацией симпатической нервной системы. Активация β -адренорецепторов способствует расширению КА, чтобы компенсировать повышенное потребление кислорода миокардом, что составляет примерно 25% гиперемии. В условиях нарушенного коронарного кровообращения (из-

за развившейся эндотелиальной дисфункции) вазоконстрикция, опосредованная $\alpha 1$ -адренергическим действием, становится более интенсивной, кровоток снижается и может закончиться ишемией миокарда. Повышенная симпатическая активность, вызывающая усиленную α -адренергическую коронарную вазоконстрикцию, наблюдается у пациентов с метаболическим синдромом (МС). В условиях гипертензии и МС вазоконстрикция увеличивается за счет активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также повышения адренергического тонуса под действием жирных кислот и лептина [29].

Вазомоторные расстройства – патологическая вазоконстрикция и нарушение вазодилатации (резерва кровотока) – могут возникать на различных уровнях коронарного русла – эпикардиальном и микрососудистом. Однако с патофизиологической точки зрения, учитывая небольшое в состоянии покоя сопротивление эпикардиальных КА, выполняющих емкостные функции, нарушение их дилататорной способности клинически менее значимо по сравнению с нарушением сосудорасширяющей способности коронарных микрососудов, являющихся основными регуляторами коронарного сопротивления и кровотока. В то время, как развитие патологической вазоконстрикции очень существенно как в эпикардиальном, так и в микрососудистом сегментах.

Таким образом, коронарная вазомоторная дисфункция, являясь основной причиной ишемии у пациентов с INOCA (по разным данным, в 59–89% случаев) [30], включает коронарную микрососудистую дисфункцию (МСД) и эпикардиальный коронарный вазоспазм [31].

Коронарная микрососудистая дисфункция

Механизмы, лежащие в основе коронарной МСД при неструктурной ИБС, подразумевают не только функциональные, но и структурные изменения в виде ремоделирования артериол (утолщение интимы, разрастание гладкомышечных клеток, периваскулярный фиброз, облитерация), разрежения капилляров, снижения плотности сосудов. Так, артериолы с утолщенными и жесткими стенками обладают плохой ауторегуляторной способностью. Это позволяет «пропускать» повышенное кровяное давление на микрососуды, что ведет к увеличению сопротивления, уменьшению вазодилатации или к чрезмерному расширению уже в условиях покоя (например, при метаболических нарушениях) и ухудшению перфузии миокарда.

Коронарная МСД распространена среди широкого спектра патологических состояний, по-разному связанных с атеросклеро-

зом, и традиционно классифицируется в зависимости от тех клинических и патофизиологических условий, в которых она может возникнуть, как было предложено в 2007 г. P. Camici и F. Crea [32] (таблица 1).

Причинами МСД 1 типа могут служить классические сердечно-сосудистые ФР. Дислипидемия, ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет (СД) считаются основными ФР развития INOCA [33]. Коронарная МСД 1 типа с ключевым медиатором в виде эндотелиальной дисфункции является патогенетической основой МСС.

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ на фоне артериальной гипертензии, гипертрофической кардиомиопатии, стеноза аортального клапана, миокардит, амилоидоз, васкулит – это те состояния, при которых сложные молекулярные и гемодинамические взаимодействия ведут к возникновению коронарной МСД в виде не только функциональных, но и структурных нарушений архитектуры микрососудистого звена (МСД 2 типа).

Структурные изменения неизменно связаны с наличием атеросклероза эпикардиальных КА. Обструктивные атеросклеротические изменения являются триггером развития коронарной МСД 3 типа. Снижение при стенозах КА постстенотического перфузионного давления может вызвать как

структурные, так и функциональные изменения в дистальных отделах микрососудов. Функциональное ремоделирование коронарных микрососудов дистальнее стеноза проявляется в виде нарушения вазодилаторной функции или усиления вазоконстрикторных реакций. С другой стороны, дисфункция микрососудов, ограничивая коронарный кровоток, в свою очередь, приводит к изменениям напряжения сдвига по отношению к эндотелию крупных КА, нарушению эндотелиальной функции и, тем самым, стимуляции тромбообразования на эпикардиальном уровне, что чревато острыми осложнениями ИБС.

Коронарная МСД 4 типа нередко развивается после ЧКВ в результате повреждения эндотелия микрососудов в процессе ишемии-реперфузии с последующим вазоконстрикторным ответом, обструкцией микрососудов и / или дистальной эмболии клеточными агрегатами, составляя один из патогенетических механизмов феномена no-reflow. Тромбоциты нарушают микрососудистый кровоток за счет образования и «прилипания» к реперфузированному капиллярному, веноулярному эндотелию или к адгезированым к эндотелию лейкоцитам дистальных микроэмболов, что способствует высвобождению вазоконстрикторов, токсичных молекул, медиаторов воспаления. Последние

Таблица 1.
Классификация
коронарной
микрососудистой
дисфункции

	Клиническое состояние	Главный патогенетический механизм
Тип 1: В отсутствии заболеваний миокарда и обструктивной КБС	Факторы риска Микрососудистая стенокардия	Эндотелиальная дисфункция Дисфункция ГМК Сосудистое ремоделирование
Тип 2: При заболеваниях миокарда	Гипертрофическая кардиомиопатия Дилатационная кардиомиопатия Болезнь Андерсона-Фабри Амилоидоз Миокардит Аортальный стеноз	Сосудистое ремоделирование Дисфункция ГМК Внешнее сдавление Обструкция просвета
Тип 3: При обструктивной КБС	Стабильная стенокардия Острый коронарный синдром	Эндотелиальная дисфункция Дисфункция ГМК Обструкция просвета
Тип 4: Ятрогенная	ЧКВ Коронарное шунтирование	Обструкция просвета Вегетативная дисфункция

Адаптировано из Camici P.G., Crea F., Bairey Merz C.N. Coronary microvascular dysfunction: an update. European Heart Journal (2014)35, 1101–1111 doi:10.1093/eurheartj/ehf513 [32].

Примечания: КБС – коронарная болезнь сердца, ГМК – гладкомышечные клетки, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Table 1.
Classification of coronary
microvessel dysfunction
(P.G. Camici
and F. Crea, 2007)

	Clinical setting	Main pathogenetic mechanisms
Type 1: in the absence of myocardial diseases and obstructive CAD	Risk factors Microvascular angina	Endothelial dysfunction SMC dysfunction Vascular remodeling
Type 2: in myocardial diseases	Hypertrophic cardiomyopathy Dilated cardiomyopathy Anderson-Fabry's disease Amyloidosis Myocarditis Aortic stenosis	Vascular remodeling SMC dysfunction Extramural compression Luminal obstruction
Type 3: in obstructive CAD	Stable angina Acute coronary syndrome	Endothelial dysfunction SMC dysfunction Luminal obstruction
Type 4: iatrogenic	PCI Coronary artery grafting	Luminal obstruction Autonomic dysfunction

Abridged from Camici P.G., Crea F., Bairey Merz C.N. Coronary microvascular dysfunction: an update. European Heart Journal (2014)35, 1101–1111 doi:10.1093/eurheartj/ehf513 [32].

Note: CAD – coronary artery disease, SMC – smooth muscle cells, PCI – percutaneous coronary intervention.

дополнительно усиливают активацию эндотелия и циркулирующих лейкоцитов. В результате формируется порочный круг, перфузия миокарда усугубляется.

Вазоспазм эпикардиальных коронарных артерий

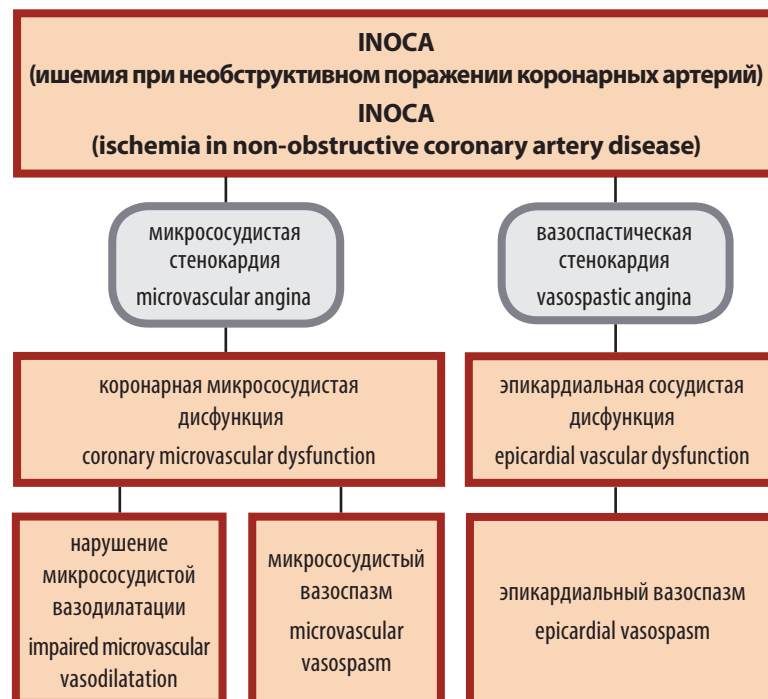
Предложенные механизмы возникновения вазоспазма включают, помимо эндотелиальной дисфункции, гиперреактивность гладкомышечных клеток сосудов, дефицит магния, воспаление, вегетативную дисрегуляцию, окислительный стресс, а также генетические факторы. Одной лишь дисфункции эндотелия может быть недостаточно для возникновения коронарного спазма, который рассматривается как гиперсокращение гладкомышечных клеток КА, вызванное увеличением внутриклеточного кальция. При этом магний, блокирующий действие кальция, может предотвратить вазоспазм. В крови пациентов с ВСС, как правило, присутствует умеренно повышенный уровень биомаркеров воспаления (С-реактивный белок, хемоаттрактантный белок-1 моноцитов, растворимая молекула межклеточной адгезии-1 и интерлейкин-6) [34]. Снижение выработки и биодоступности вазодилатора NO происходит в результате повреждающего эндотелиоциты действия свободных радикалов кислорода в условиях окислительного стресса. Выраженная симпатическая активность в ночное время может быть одним из механизмов многососудистого коронарного спазма. Сообщается, что симпатовагальный дисбаланс ответственен за появление ВСС в ночное время. Повышенная активность парасимпатической нервной системы в покое, стимулируя симпатический тонус и активируя альфа-рецепторы в крупных КА, также может участвовать в инициации приступов стенокардии.

Фенотипы стенокардии при необструктивном поражении коронарных артерий (INOCA)

Клинически наиболее важными коронарными вазомоторными нарушениями, которые и составляют патогенетическую основу INOCA [25, 35], являются:

- ✓ эпикардиальный вазоспазм
- ✓ микрососудистый вазоспазм
- ✓ нарушение микрососудистой вазодилатации

Первый тип нарушений – эпикардиальный вазоспазм лежит в основе ВСС. Два других (варианты коронарной МСД) служат механизмами МСС, при которой снижение коронарного резерва происходит не только в результате спазма, но и вследствие нарушенной дилатации микрососудов. Обе фор-



мы стенокардии включены в определение INOCA (рисунок 3).

По данным исследования CorMicA, среди пациентов с INOCA клинические признаки МСС присутствуют у 52%, ВСС – у 17%, а смешанные формы – у 20% [36]. Следует признать, что патофизиология INOCA часто многофакторна, различные типы вазомоторных расстройств не являются взаимоисключающими и нередко встречаются сочетания, что вызывает трудности в постановке диагноза и, особенно, лечении таких пациентов [37]. Например, патологическая вазоконстрикция может быть в виде очагового, диффузного вазоспазма эпикардиальных КА или только микрососудистого спазма, а возможна и комбинация.

Кроме того, патологические вазомоторные механизмы нередко служат причиной ишемии на фоне обструктивного или диффузного атеросклеротического поражения КА, а также на стадии эксцентрического ремоделирования с отсутствием ангиографических изменений просвета сосуда (рисунок 4). Однако, несмотря на важное прикладное клиническое значение данных фенотипических проявлений ИБС, такие случаи не включены в INOCA по определению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с симптомами и признаками ишемии миокарда, обусловленными вазомоторной дисфункцией различных отделов коронарного русла, представляют собой неоднородную, с широким спектром клинических проявлений группу, которая еще недавно

Рисунок 3. Патофизиологические механизмы и эндотипы ишемии при необструктивном поражении коронарных артерий

Figure 3. Pathophysiological mechanisms and endotypes of ischemia in non-obstructive coronary artery disease

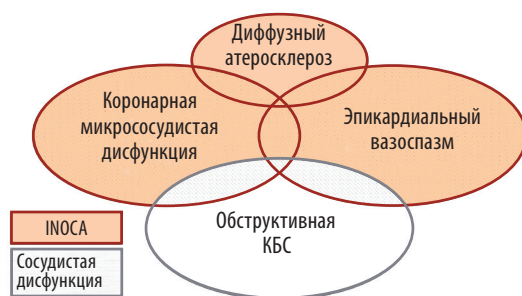


Рисунок 4.
Различные формы
ишемической
болезни сердца

Адаптировано из Ford TJ, Berry C. How to diagnose and manage angina without obstructive coronary artery disease: lessons from the British Heart Foundation CorMicA trial. *Interv Cardiol.* 2019;14:76–82 [36].

Примечания: КБС – коронарная болезнь сердца, INOCA – ишемия без обструкции коронарных артерий.

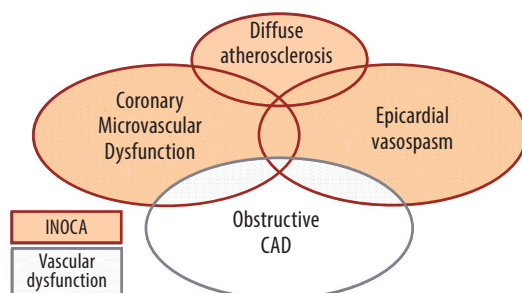


Figure 4.
Various forms
of coronary
heart disease

Adapted from Ford TJ, Berry C. How to diagnose and manage angina without obstructive coronary artery disease: lessons from the British Heart Foundation CorMicA trial. *Interv Cardiol.* 2019;14:76–82 [36].

Not e: CAD – coronary artery disease, INOCA – Ischaemia with No Obstructive Coronary Artery Disease.

считалась низкого риска сердечно-сосудистых событий. Данные современных исследований опровергают это мнение. Кроме того, интерпретация симптомов, подходы к диагностике ИБС длительный период времени основывались на определении заболевания как обструктивном коронарном поражении. Тем

не менее, приведенные данные свидетельствуют о том, что обструктивная ИБС является лишь одним из нескольких фенотипов у пациентов со стенокардией. Раскрытие патофизиологических механизмов ишемии миокарда в отсутствии стенозирующего коронарного атеросклероза, применение современных диагностических инструментов и алгоритмов меняет парадигму, расширяя представление об ИБС. Признание наличия коронарной МСД в качестве причины симптомов у пациентов с неструктивной ИБС дает возможность направить дополнительные исследования для улучшения диагностики и отражения распространенных клинических фенотипов, в первую очередь связанных с коронарной МСД. Это может иметь решающее значение для усовершенствования терапевтических подходов, выбора лечебной тактики, соответствующей тем или иным патофизиологическим механизмам ишемии, а также для представления о прогнозе заболевания. При этом не только у пациентов со стенокардией без обструктивной ИБС, но и со стойкой стенокардией после оптимальной реваскуляризации. Задачей на данный момент является разработка наиболее доступных диагностических методов и алгоритмов обследования, а также повышение осведомленности врачебного сообщества о том, что симптомы стенокардии у пациентов с неструктивной ИБС могут быть связаны с вазомоторной дисфункцией и имеется потенциальная возможность диагностики микрососудистой, вазоспастической коронарной патологии.

Источник финансирования: работа выполнена на инициативной основе.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, способных повлиять на результаты исследования или их трактовку.

REFERENCES

- Reeh J., Therning C.B., Heitmann M., Hojberg S., Sorum C., Bech J., Husum D., Dominguez H., Sehestedt T., Hermann T., Hansen K.W., Simonsen L., Galatius S., Prescott E. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*, 2019, vol. 40, no 18, pp. 1426–1435. doi: 10.1093/eurheartj/ehy806.
- Patel M.R., Peterson E.D., Dai D., Brennan J.M., Redberg R.F., Anderson H.V., Brindis R.G., Douglas P.S. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*, 2010, vol. 362, pp. 886–95. doi: 10.1056/NEJMoa0907272.
- Shaw L.J., Shaw R.E., Merz C.N., Brindis R.G., Klein L.W., Nallamothu B., Douglas P.S., Krone R.J., McKay C.R., Block P.C., Hewitt K., Weintraub W.S., Peterson E.D. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology–National Cardiovascular Data Registry. *Circulation*, 2008, vol. 117, pp. 1787–1801. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726562.
- Levitt K., Guo H., Wijeyesundera H.C., Ko D.T., Natarajan M.K., Feindel M.C., Kingsbury K., Cohen E.A., Tu J.V. Predictors of normal coronary arteries at coronary angiography. *Am Heart J*, 2013, vol. 166, no. 4, pp. 694–700. doi: 10.1016/j.ahj.2013.07.030.
- Johnston N., Schenck-Gustafsson K., Lagerqvist B. Are we using cardiovascular medications and coronary angiography appropriately in men and women with chest pain? *Eur Heart J*, 2011, vol. 32, pp. 1331–1336. doi: 10.1093/eurheartj/ehr009.
- Jespersen L., Hvelplund A., Abildstrom S.Z., Pedersen F., Galatius S., Madsen J.K., Jorgensen E., Kelbaek H., Prescott E. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*, 2012, vol. 33, pp. 734–744. doi: 10.1093/eurheartj/ehr331.
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., Deaton C., Cuisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardsen T., Escaned J., Gersh B.J., Svtil P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., Masip J., Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J.J.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2020, vol. 41, no. 3, pp. 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Alekyan B.G., Grigoryan A.M., Staferov A.V., Karapetyan N.G. Rentgenendovaskulyarnaya diagnostika i lechenie zabolevaniy serdca i sosudov v Rossijskoj Federacii – 2017 god [Endovascular diagnostics and treatment in the Russian Federation (2017)]. *Endovaskulyarnaya Khirurgiya*, 2018, vol. 5, no. 2, pp. 93–240. doi: 10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240. (in Russian).
- Korok E.V., Sumin A.N., Sinkov M.A., Nagirnyak O.A., Chichkova T. Yu., Barbarash L.S. Chastota vyavleniya intaktnykh koronarnykh arterij v zavisimosti ot pokazanij dlya planovoj koronarnej angiografii [The prevalence of intact coronary arteries in relation with indication for scheduled coronary arteriography]. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*, 2016, vol. 21, no. 2, pp. 52–59. doi: 10.15829/1560-4071-2016-2-52-59. (in Russian).
- Wang Z.J., Zhang L.L., Elmariah S., Han H.Y., Zhou Y.J. Prevalence and Prognosis of Nonobstructive Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography or Coronary Computed Tomography Angiography: A Meta-Analysis. *Mayo Clin Proc*, 2017, vol. 92, no 3, pp. 329–346. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.11.016.
- Reeh J., Therning C.B., Heitmann M., Hojberg S., Sorum C., Bech J., Husum D., Dominguez H., Sehestedt T., Hermann T., Hansen K.W., Simonsen L., Galatius S., Prescott E. Prediction

- of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*, 2019, vol. 40, no 18, pp. 1426–1435. doi: 10.1093/eurheartj/ehy806.
12. Marzilli M, Huqi A, Morrone D. Persistent angina: the Araba Phoenix of cardiology. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2010, vol. 10, Suppl. 1, pp. 27–32. doi: 10.2165/1153643-50-000000000-00000.
 13. Ford T.J., Berry C. Angina: contemporary diagnosis and management. *Heart*, 2020, vol. 106, no. 5, pp. 387–398. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314661.
 14. Crea F, Camici P.G., Bairey Merz C.N. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J*, 2013, vol. 35, pp. 1101–1111. doi: 10.1093/eurheartj/ehs513.
 15. Crea F, Camici P.G., Bairey Merz C.N. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J*, 2014, vol. 35, no. 17, pp. 1101–1111. doi: 10.1093/eurheartj/ehs513.
 16. Khuddus M.A., Pepine C.J., Handberg E.M., Bairey Merz C.N., Sopko G., Bavry A.A., Denardo S.J., McGorray S.P., Smith K.M., Sharaf B.L., Nicholls S.J., Nissen S.E., Anderson R.D. An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: a substudy from the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Interv Cardiol*, 2010, vol. 23, pp. 511–519. doi: 10.1111/j.1540-8183.2010.00598.x.
 17. Bairey Merz C.N., Pepine C.J., Walsh M.N., Fleg J.L., Camici P.G., Chilian W.M., Clayton J.A., Cooper L.S., Crea F., Di Carl M., Douglas P.S., Galis Z.S., Gurbel P., Handberg E.M., Hasan A., Hill J.A., Hochman J.S., Iltisuraga E., Kirby R., Levine G.N., Libby P., Lima J., Mehta P., Desvigne-Nickens P., Olive M., Pearson G.D., Quyyumi A.A., Reynolds H., Robinson B., Sopko G., Taqueti V., Wei J., Wenger N. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. *Circulation*, 2017, vol. 135, no. 11, pp. 1075–1092. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024534.
 18. Hanson C.A., Lu E., Ghuman S.S., Ouellette M.L., Löffler A.L., Beller G.A., Bourque J.M. Long-term outcomes in patients with normal coronary arteries, nonobstructive, or obstructive coronary artery disease on invasive coronary angiography. *Clin Cardiol*, 2021, vol. 44, no. 9, pp. 1286–1295. doi: 10.1002/clc.23686.
 19. Tomanek R.J. *Structure-Function of the Coronary Hierarchy: Coronary Vasculature*. New York, Springer, 2013, pp. 59–81. doi: 10.1007/978-1-4614-4887-7.
 20. Deussen A., Ohanian V., Jannasch A., Yin L., Chilian W. Mechanisms of metabolic coronary flow regulation. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, vol. 52, pp. 794–801. doi: 10.1016/j.jmcc.2011.10.001.
 21. Vancheri F., Giovanni L., Vancheri S., Henein M. Coronary Microvascular Dysfunction. *J Clin Med*, 2020, vol. 9, no. 9, pp. E2880. doi: 10.3390/jcm9092880.
 22. Bing R.J., Hammond M.M., Handelsman J.C., et al. The measurement of coronary blood flow, oxygen consumption, and efficiency of the left ventricle in man. *Am Heart J*, 1949, vol. 38, no. 1, pp. 1–24. doi: 10.1016/0002-8703(49)90788-7.
 23. Chilian W.M. Coronary microcirculation in health and disease. Summary of an NHLBI workshop. *Circulation*, 1997, vol. 95, pp. 522–528. doi: 10.1161/01.CIR.95.2.522.
 24. Kunadian V., Chieffo A., Camici P.G., Colin Berry, Escaned J., Maas A.H.E.M., Prescott E., Karam N., Appelmann Y., Fraccaro C., Buchanan G.L., Manzo-Silberman S., Al-Lamee R., Regar E., Lansky A., Abbott J.D., Badimon L., Duncker D.J., Mehran R., Capodanno D., Baumbach A. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*, 2020, vol. 41, no. 37, pp. 3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503.
 25. Duncker D.J., Koller A., Merkus D., Canty J.M.Jr. Regulation of coronary blood flow in health and ischemic heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*, 2015, vol. 57, pp. 409–422. doi: 10.1016/j.pcad.2014.12.002.
 26. Ong P., Athanasiadis A., Borgulya G., Mahrholdt H., Kaski J.C., Sechtem U. High Prevalence of a Pathological Response to Acetylcholine Testing in Patients with Stable Angina Pectoris and Unobstructed Coronary Arteries: The ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol*, 2012, vol. 59, no. 7, pp. 655–662. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.015.
 27. Pries A.R., Badimon L., Bugiardini R., Camici P.G., Dorobantu M., Duncker D.J., Escaned J., Koller A., Piek J.J., de Wit C. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J*, 2015, vol. 36, no. 45, pp. 3134–3146. doi: 10.1093/eurheartj/ehv100.
 28. Konst R.E., Guzik T.J., Kaski J.-C., Maas A.H.E.M., Elias-Smale S.E. The pathogenic role of coronary microvascular dysfunction in the setting of other cardiac or systemic conditions. *Cardiovasc Res*, 2020, vol. 116, no. 4, pp. 817–828. doi: 10.1093/cvr/cvaa009.
 29. Kachur S., Morera R., Schutter A.D., Lavie C.J. Cardiovascular risk in patients with prehypertension and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*, 2018, vol. 20, no. 2, pp. 15. doi: 10.1007/s11906-018-0801-2.
 30. Taqueti V.R. Coronary microvascular dysfunction in vasospastic angina: provocative role for the microcirculation in macrovessel disease prognosis. *J Am Coll Cardiol*, 2019, vol. 74, no. 19, pp. 2361–2364. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.042.
 31. Shimokawa H. 2014 Williams Harvey Lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities—from bench to bedside. *Eur Heart J*, 2014, vol. 35, pp. 3180–3193. doi: 10.1093/eurheartj/ehu427.
 32. Camici P.G., Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*, 2007, vol. 356, no. 8, pp. 830–840. doi: 10.1056/NEJMra061889.
 33. Badimon L., Bugiardini R., Cenko E., Cubedo J., Dorobantu M., Duncker D.J., Estruch R., Milicic D., Tousoulis D., Vasiljevic Z., Vilahur G., de Wit C., Koller A. Position paper of the European Society of Cardiology-working group of coronary pathophysiology and microcirculation: obesity and heart disease. *Eur Heart J*, 2017, vol. 38, no. 25, pp. 1951–1958. doi: 10.1093/eurheartj/ehx181.
 34. Hung M.J., Cherg W.J., Cheng C.W., Li L.F. Comparison of serum levels of inflammatory markers in patients with coronary vasospasm without significant fixed coronary artery disease versus patients with stable angina pectoris and acute coronary syndromes with significant fixed coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2006, vol. 97, pp. 1429–1434. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.035.
 35. Camici P.G., d'Amati G., Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol*, 2015, vol. 12, pp. 48–62. doi: 10.1038/nrcardio.2014.160.
 36. Ford T.J., Berry C. How to Diagnose and Manage Angina Without Obstructive Coronary Artery Disease: Lessons from the British Heart Foundation CorMicA Trial. *Interv Cardiol*, 2019, vol. 14, no. 2, pp. 76–82. doi: 10.15420/icr.2019.04.R1.
 37. Taqueti V.R., Di Carli M.F. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 2018, vol. 72, no. 21, pp. 2625–2641. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.042.

Посмynула 19.07.2021