

© Коллектив авторов, 2025

УДК 616.12-009.72

М.А. Афанасьева , *М.Ч. Кубова, Н.И. Булаева*

Микрососудистая стенокардия на фоне коронарной микроваскулярной дисфункции: патофизиологические механизмы, аспекты диагностики и лечения

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

 **Афанасьева Маргарита Андреевна**, ординатор; orcid.org/0009-0001-3474-8178, e-mail: margarita.afanaseva.99@mail.ru

Кубова Маида Чиназовна, науч. сотр., врач-кардиолог; orcid.org/0000-0002-3345-8910

Булаева Наида Ибадулаевна, канд. биол. наук, доцент, заведующая отделом координации и сопровождения научно-исследовательской деятельности, врач-кардиолог; orcid.org/0000-0002-5091-0518

Резюме

Диагностика ишемии миокарда, вызванной коронарной микроваскулярной дисфункцией (КМД), в частности, диагностика микрососудистой стенокардии, принимает более масштабный характер в последние десятилетия. Несмотря на то что пациенты с подобным диагнозом подвержены риску нежелательных сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт миокарда, инсульт головного мозга, возникновение и прогрессирование сердечной недостаточности и смерть, на сегодняшний день нет унифицированных рекомендаций по диагностике и лечению данной нозологии, и стратегия ведения такой группы пациентов во многом остается эмпирической. В представленном обзоре рассмотрены механизмы формирования микроваскулярной дисфункции, критерии ее диагностики и методы лечения.

Ключевые слова: микрососудистая стенокардия, микроваскулярная дисфункция, эндотелиальная дисфункция

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Афанасьева М.А., Кубова М.Ч., Булаева Н.И. Микрососудистая стенокардия на фоне коронарной микроваскулярной дисфункции: патофизиологические механизмы, аспекты диагностики и лечения. *Креативная кардиология*. 2025; 19 (2): 172–182. DOI: 10.24022/1997-3187-2025-19-2-172-182

Поступила 30.03.2025

Поступила после рецензирования 08.04.2025

Принята к печати 15.04.2025

М.А. Afanasyeva , *M.Ch. Kubova, N.I. Bulaeva*

Microvascular angina due to coronary microvascular dysfunction: pathophysiological mechanisms, diagnostic and treatment aspects

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

 **Margarita A. Afanasyeva**, Resident Physician, Cardiologist; orcid.org/0009-0001-3474-8178, e-mail: margarita.afanaseva.99@mail.ru

Maida Ch. Kubova, Researcher Cardiologist; orcid.org/0000-0002-3345-8910

Naida I. Bulaeva, Cardiologist, Cand. Biol. Sci., Head of the Department of coordination and support of research activities; orcid.org/0000-0002-5091-0518

Abstract

The diagnosis of myocardial ischemia caused by coronary microvascular dysfunction (CMD), particularly the diagnosis of microvascular angina, has gained more prominence in recent decades. Despite patients with such a diagnosis having a higher risk of adverse cardiovascular events, including myocardial infarction, stroke, the onset and progression of heart failure, and death, there are currently no unified guidelines for the diagnosis and treatment of this nosology, and the management strategy for this group of patients largely remains empirical. The aim of this review is to examine the mechanisms underlying microvascular dysfunction, diagnostic criteria, and treatment methods for myocardial ischemia associated with microvascular dysfunction.

Keywords: microvascular angina, microvascular dysfunction, endothelial dysfunction

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

For citation: Afanasyeva M.A., Kubova M.Ch., Bulaeva N.I. Microvascular angina due to coronary microvascular dysfunction: pathophysiological mechanisms, diagnostic and treatment aspects. *Creative Cardiology*. 2025; 19 (2): 172–182 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2025-19-2-172-182

Received March 30, 2025

Revised April 08, 2025

Accepted April 15, 2025

Введение

В 1967 г. W. Likoff et al. сообщили о 15 женщинах в возрасте от 30 до 53 лет со стенокардическими болями и изменениями (депрессия сегмента ST или инверсия зубца T) на электрокардиограммах (ЭКГ) в состоянии покоя, усугубляющимися при физической нагрузке. По данным коронарной ангиографии у этих пациенток не было обнаружено обструктивных поражений коронарных артерий [1].

Шесть лет спустя, в 1973 г., доктор H.G. Kemp et al. опубликовали свое исследование, в котором подобное сочетание симптомов и признаков назвали «синдромом X», чтобы подчеркнуть неизвестность этиологии боли в груди у данной когорты пациентов [2].

В 2013 г. в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) по лечению стабильной коронарной болезни сердца (КБС) микроваскулярная стенокардия впервые была выделена как отдельный клинический тип КБС, а также были даны предварительные рекомендации по диагностике и лечению данной нозологии [3]. В тех же рекомендациях от 2019 г. пациенты с подозрением на микроваскулярную и вазоспастическую стенокардию (стенокардия Принцметала) выделяются в отдельную клиническую группу [4]. Это связано с тем, что данная когорта пациентов с клинической картиной стенокардии при отсутствии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (ANOCA – angina no obstructive coronary disease) подвергается многократным клинико-инструментальным обследованиям, при этом окончательный диагноз с доказанной ишемией миокарда (INOCA – ischemia no obstructive coronary disease) устанавливают у 10–30% обследуемых в этой группе. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий значительно увеличивается, когда ишемия миокарда, вызванная обструктивным поражением коронарных артерий,

сосуществует с коронарной микроваскулярной дисфункцией (КМД). Систематический обзор и метаанализ шести исследований, проведенных с 2013 по 2020 гг. и включающих 1094 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, показали, что пациенты с тяжелой КМД, у которых значение индекса микроциркуляторного сопротивления (IMR) выше 40, имеют значительно худший прогноз, по сравнению с пациентами, у которых КМД была менее выражена (IMR < 40) с отношением рисков (HR) 3,42 [5].

Целью данной статьи является обзор современных данных, касающихся тематики микрососудистой дисфункции и связанной с ней ишемии миокарда, рассмотрение ключевых моментов патогенеза этих состояний, а также методов их диагностики и лечения.

Эпидемиология

Стенокардия при отсутствии обструктивного поражения коронарных артерий (ANOCA) встречается у 70% пациентов, подвергшихся селективной коронарографии, из которых 25% имеют документированную ишемию миокарда (INOCA) [6]. Частота встречаемости микроваскулярной стенокардии (МВС), развившейся на фоне КМД, сильно различается в разных исследованиях, и составляет от 10 до 80% из-за различных вариаций самого определения МВС и несоответствия между различными диагностическими критериями данной нозологии. Однако четко прослеживается закономерность, что частота встречаемости МВС у лиц женского пола стабильно выше, чем у лиц мужского пола [7].

Анатомо-физиологические особенности коронарного русла

Согласно определению R.J. Tomanek, коронарное артериальное русло представляет со-

бой непрерывную сосудистую сеть, состоящую из четырех сегментов: 1) эпикардиальные коронарные артерии, выполняющие функцию емкостных сосудов; 2) преартериолы, ответственные за микрососудистое сопротивление; 3) артериолы – сосуды, чувствительные к изменению концентрации миокардиальных метаболитов; 4) капилляры, обеспечивающие 90% кровоснабжения миокарда и в основном отвечающие за обмен кислорода, питательных веществ и метаболитов в миокарде. Преартериолы, артериолы и капилляры составляют коронарную микроциркуляцию. Надо учесть, что процент снижения давления на каждом участке коронарного русла отличается, при этом сосуды микроциркуляции играют решающую роль в регуляции коронарного перфузионного давления и коронарного кровотока [8].

Физиологические механизмы регуляции коронарного кровотока

Вазомоторная функция в разных сегментах коронарного кровотока регулируется по определенному механизму [9]. Например, на уровне эпикардиальных коронарных артерий и преартериол происходит вазодилатация, индуцируемая потоком крови. Когда напряжение кровотока увеличивается, эндотелиальные клетки выделяют различные вазодилататоры, такие как оксид азота (NO), эндотелиальный фактор гиперполяризации (EDHF), простаглицлин и брадикинин, что является причиной последующей вазодилатации. Также, помимо вазодилатирующей функции, эндотелиальные факторы выполняют антикоагулянтную, антиагрегантную и фибринолитическую функции. Простаглицлин, взаимодействуя с NO, ингибирует агрегацию тромбоцитов, а брадикинин участвует в каскаде реакций фибринолиза, стимулируя выработку тканевого активатора плазминогена (ТАП) [10].

За вазомоторную функцию микроциркуляции отвечают не только эндотелий, но и гладкие миоциты. Например, при условии неизменного метаболизма миокарда коронарный кровоток остается постоянным, несмотря на широкие колебания коронарного перфузи-

онного давления (60–100 мм рт. ст.). Это происходит, в частности, за счет миогенной реакции в дистальных преартериолах, то есть когда коронарное перфузионное давление повышается, преартериолы сокращаются, и наоборот. Гипоксия может индуцировать выработку аденозина и стимулировать аденозиновые рецепторы A₂ гладкомышечных клеток, что приводит к расширению коронарных артерий.

Для поддержания адекватного кровотока в коронарных артериях происходят целые каскады механизмов регуляции, которые могут компенсировать друг друга в случае неадекватной работы одного из них, что позволяет избегать ишемии миокарда.

Патогенетические механизмы коронарной микроваскулярной дисфункции

Развитие КМД носит мультифакториальный характер. Тем не менее существуют несколько основных патогенетических механизмов, которые приводят к КМД и ремоделированию микрососудистого русла.

Структурные нарушения коронарной микроциркуляции

Признаки ремоделирования микрососудистого русла встречаются у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, например, при гипертрофической кардиомиопатии, гипертонической болезни сердца. С этим связаны генетические факторы, такие как полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), рецепторов к эндотелину, а также гемодинамические изменения, развивающиеся при данных нозологиях. Помимо этого, в патогенезе микрососудистых изменений играет роль скрытое персистирующее воспаление, которое подтверждается высокой экспрессией цитокинов, молекул адгезии и эндотелина, а также пролиферацией воспалительных клеток. Все эти механизмы ведут к пролиферации фибробластов и миоцитов, что в свою очередь опосредует медиаинтимальное утол-

щение, периваскулярный фиброз, интрамуральное ремоделирование и приводит к стенозу артериол и капилляров. В конечном итоге эти структурные изменения вызывают повышение коронарного микрососудистого сопротивления и снижение коронарного кровотока [11, 12].

Функциональные нарушения коронарной микроциркуляции

Как было упомянуто выше, различные вазоактивные агенты, синтезируемые и высвобождаемые эндотелиальными клетками, играют большую роль в регуляции сосудистого тонуса. При снижении продукции или ослаблении влияния эндогенных вазодилаторов возникает эндотелий-зависимая дисфункция коронарной микроциркуляции. Подобное нарушение наблюдается у пациентов с различными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, такими, как дислипидемия, курение, сахарный диабет. Помимо этого, было замечено, что у подобных пациентов, а также у пациентов с заболеваниями почек и метаболическим синдромом, ослаблена реакция вазодилатации на папаверин, аденозин или дипиридамола, что указывает на нарушение эндотелий-независимой (миогенной) вазодилатации [13].

Большую роль в формировании функциональных изменений микроциркуляции играет симпатическая нервная система. В норме во время нагрузки β -адренергическая стимуляция активирует β_2 -адренорецепторы в коронарных артериях и способствует их расширению, чтобы компенсировать повышенное потребление кислорода миокардом. Когда возникает эндотелиальная дисфункция, в частности, из-за коронарного атеросклероза, начинает преобладать α_1 -адренергическая вазоконстрикция, что ведет к снижению перфузии миокарда и развитию ишемии [14].

Микрососудистая обструкция

В развитии коронарной микрососудистой обструкции задействованы различные ме-

ханизмы: вазоспазм, развившийся на фоне острой гипоксии эндотелиальных клеток и внутриклеточного ацидоза, атеротромботические микроэмболы, формирующиеся при различных хирургических вмешательствах, экстравазкулярная компрессия на фоне воспалительного отека миокарда [15].

Оценка состояния коронарного кровотока

Для оценки состояния коронарного кровотока и его резервной функции существует общий показатель – коронарный резерв кровотока (CFR – coronary flow reserve). CFR определяется как отношение коронарного кровотока (CBF – coronary blood flow) или миокардиального кровотока (MBF – myocardial blood flow) при максимальной дилатации коронарных артерий к соответствующим показателям кровотока в состоянии покоя. CFR позволяет оценить способность всей (микро- и макроциркуляторной) системы коронарного кровообращения регулировать кровоток, но не определяет точный уровень его ограничения [16]. В качестве других показателей, оценивающих компенсаторные (резервные) возможности кровотока, также выступают: фракционный резерв кровотока (ФРК), который представляет собой отношение давления в участке артерии дистальнее зоны сужения к давлению в аорте, а также показатель моментального резерва кровотока (МРК), достоинством которого является отсутствие необходимости введения вазоактивных веществ, таких как аденозин, папаверин [17].

Клиническая картина, диагностика микроваскулярной стенокардии, терапевтические стратегии

У пациентов с МВС в клинической практике, наряду с жалобами на стенокардические боли, можно выявить ишемические изменения сегмента ST на ЭКГ. При этом только у 20–30% пациентов выявляются преходящие дефекты перфузии по данным инструментальных методов, и у небольшого числа пациентов наблюда-

ются региональные нарушения сократимости миокарда. Несоответствие между клиническими, ЭКГ-признаками ишемии и функциональными изменениями (изменения локальной перфузии и регионарной сократимости стенок левого желудочка), возможно, обусловлено неравномерным распределением ишемии, вызванной микроваскулярной дисфункцией, и резко контрастирует с регионарными нарушениями перфузии и/или патологическими изменениями движения стенки левого желудочка, которые возникают на фоне ишемии миокарда, вызванной эпикардиальными стенозами коронарных артерий [18].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (ХКС) от 2024 г. в качестве неинвазивных методов диагностики микроваскулярной стенокардии и других видов ANOCA/INOCA предлагается использовать трансторакальную доплеровскую эхокардиографию, стресс-эхокардиографию, МРТ или ПЭТ-КТ сердца в качестве неинвазивных методов оценки CFR (рекомендация класса IIb с уровнем доказательств В) [19].

Диагностические критерии микроваскулярной стенокардии

На сегодняшний день в качестве наиболее универсальных диагностических критериев используются не изолированные данные клинико-диагностического обследования и показатели функциональных тестов, а их сочетание.

Окончательный диагноз МВС подтверждается только в том случае, если присутствуют все 4 критерия [20]:

1) наличие симптомов ишемии; 2) отсутствие обструктивного стеноза коронарных артерий; 3) объективные доказательства ишемии миокарда при неинвазивном тестировании; 4) доказательства КМД при инвазивном функциональном тестировании.

Предположительный диагноз возможен при наличии следующих критериев:

1) симптомы ишемии; 2) отсутствие обструктивного стеноза коронарных артерий;

3) одно из следующих: объективное свидетельство ишемии миокарда при неинвазивном тестировании или доказанная КМД после проведения функциональных инвазивных тестов.

Неинвазивная диагностика микроваскулярной дисфункции

Трансторакальная доплеровская эхокардиография коронарного кровотока

Коронарный кровоток в дистальном отделе передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) можно визуализировать с помощью трансторакальной доплеровской эхокардиографии. Этот метод диагностики позволяет измерить максимальную диастолическую скорость кровотока в ПМЖВ в покое и во время стресс-теста с аденозином, дипиридамом и другими вазоактивными агентами [18]. При отсутствии стеноза ПМЖВ CFR является надежным показателем коронарной микрососудистой функции. Значение менее 2–2,5 указывает на нарушение коронарной микрососудистой функции. По данным исследования iPOWER, показатель CFR, равный 2,33, предполагает развитие MACE, включая нефатальный инфаркт миокарда и сердечную недостаточность (относительный риск (ОР) 1,07; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03–1,11; $p < 0,001$) в течение 4,5 лет [21].

Также с помощью методики, описанной D.S. Celermajer et al. в 1992 г., возможно неинвазивное ультразвуковое определение потокзависимой вазодилатации в плечевой или лучевой артерии [22]. Суть метода заключается в том, что после прекращения давления в манжетке скорость кровотока в исследуемой артерии возрастает и увеличивается напряжение сдвига, воздействующее на эндотелий. В результате этого повышается синтез оксида азота (NO) эндотелиоцитами, что ведет к возникновению местной вазодилатации и изменению скорости кровотока. Степень вазодилатации прямо пропорциональна количеству выработанного NO, что и характеризует функцию эндотелия [10].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)

Меченные таллием-201 или технецием-99m реагенты используются для оценки функционирования миокарда в состоянии покоя и во время нагрузки. При этом при отсутствии значимого стеноза эпикардиальных коронарных артерий могут выявляться признаки сегментарной гипоперфузии или перераспределения кровотока, которые могут свидетельствовать о КМД. ОФЭКТ имеет высокую диагностическую чувствительность для выявления зон ишемии миокарда, но она не позволяет измерить CFR.

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ)

Используя специальные радионуклидные индикаторы для внутривенного введения, можно проследить за динамическими изменениями поглощения радионуклидов миокардом и рассчитать MBF на 1 г миокарда в минуту. В настоящее время показатели MBF и CFR, измеренные с помощью ПЭТ, являются «золотым стандартом» неинвазивной диагностики ишемии миокарда [23, 24]. Кроме того, V. Murthy et al. показали, что показатель CFR менее 2,0, полученный с помощью ПЭТ, является предиктором MACE, включая сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности в среднем в течение 3 лет по сравнению с пациентами, имеющими более высокий CFR [25].

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

С помощью МРТ-визуализации можно вычислить индекс резерва миокардиальной перфузии (MPRI – myocardial perfusion reserve index), при этом снижение показателя MPRI может быть вызвано увеличением перфузии миокарда в состоянии покоя или нарушением функции микрососудистого русла. W. Zhou et al. показали, что MPRI менее 1,47 является

предиктором MACE, включая смерть от всех причин, острый коронарный синдром, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности и инсульт (ОР 3,14; 95% ДИ 1,58–6,25; $p=0,001$) в течение 5,5 лет. Показатели MBF и MPRI помогают в дифференцировке КМД и многососудистого атеросклеротического поражения. MBF менее 1,94 мл/г/мин является надежным предиктором обструктивной ИБС в том коронарном бассейне, где прослеживаются локальные дефекты перфузии (AUC 0,90; $p < 0,001$). У пациентов без локальных дефектов перфузии MBF менее 1,82 мл/г/мин предполагает наличие КМД (AUC 0,94; $p < 0,001$) [26]. Также значение MPRI 1,84 и менее предсказывает выявление КМД с помощью инвазивных функциональных тестов с чувствительностью 73% и специфичностью 74% [27].

Инвазивная диагностика микроваскулярной дисфункции

Коронарная ангиография позволяет исключить обструктивную коронарную болезнь сердца. Отсутствие обструктивного поражения коронарных артерий подтверждается, если стеноз эпикардиальной артерии менее 50% и/или ФРК более 0,8.

Для подтверждения наличия КМД и определения ее основного патомеханизма используются коронарные функциональные тесты с различными фармакологическими препаратами: эндотелий-зависимые реактивные вещества (ацетилхолин, брадикинин, вещество-P и другие) и эндотелий-независимые факторы (аденозин, нитропруссид натрия). После введения вазоактивных веществ непосредственно в коронарное русло проводят оценку коронарного кровотока различными методами: с помощью внутрисосудистого доплер-эффекта, методом термодилуции. Значения CFR ниже или равные 2,0–2,5, в зависимости от используемой методологии, указывают на наличие КМД. Также для оценки состояния микроваскулярного русла используют показатели микрососудистого сопротивления и индекс микрососудистого

сопротивления (IMR). Наличие КМД подтверждает показатель IMR более 25 [18].

Согласно обновленным Европейским клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ХКС от 2024 г., инвазивные функциональные коронарные тесты с использованием ацетилхолина и аденозина у лиц с подозрением на INOCA/ANOCA позволяют дифференцировать следующие эндотипы INOCA/ANOCA: эндотелиальная дисфункция; нарушенная вазодилатация (низкий CFR и/или высокий IMR); эпикардиальная вазоспастическая стенокардия; микрососудистая вазоспастическая стенокардия; комбинации эндотипов; неопределенный эндотип.

Существуют определенные протоколы подготовки к исследованию и методики его выполнения, а также алгоритм поэтапного введения различных вазоактивных веществ с четко установленной схемой дозирования этих фармакологических агентов [18]. После инъекции вазоактивных веществ можно выявить один или несколько патогенетических путей формирования КМД (см. таблицу).

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ХКС от 2024 г. инвазивная диагностика ANOCA/INOCA с использованием показателей CFR и/или IMR имеет I класс рекомендаций с уровнем доказательств B [19].

S. Suzuk et al. сообщают о возможности дифференциальной диагностики микровазкулярного вазоспазма и невазоспасти-

ческого компонента КМД, одновременно учитывая данные интракоронарного ацетилхолинового теста, показателя продукции миокардиального лактата, расчета CBF и показателя аденозин трифосфат-индуцируемого резерва коронарного кровотока (АТФ-CFR) [28]. При этом микрососудистый спазм диагностируется при наличии обоих критериев: 1) наличие продукции миокардиального лактата; 2) снижение CBF на фоне ацетилхолинового провокационного теста при отсутствии эпикардиального коронарного спазма. КМД в отсутствие микроспастического компонента соответствует одновременное наличие следующих критериев: 1) наличие продукции миокардиального лактата; 2) отсутствие снижения CBF на фоне ацетилхолинового провокационного теста при отсутствии эпикардиального коронарного спазма. Этот же подтип КМД диагностируется при одновременном наличии следующих условий: 1) отсутствие продукции миокардиального лактата; 2) снижение АТФ-CFR.

Чувствительность и специфичность внутрикоронарного ацетилхолинового теста у пациентов с подозрением на эпикардиальный спазм приближаются к 90 и 99% соответственно [29]. По данным исследований были сделаны выводы, что у пациентов с вазоспастической стенокардией повышенный IMR связан с худшим прогнозом, а наличие КМД у пациентов с вазоспастической стенокардией может быть фактической причиной рецидивирующей нестабильной стенокардии [30, 31].

Патогенетические эндотипы КМД

Pathogenetic Endotypes of CMD

Патогенетические эндотипы коронарной микроваскулярной дисфункции (КМД)		
Патогенез КМД	Микроваскулярная дисфункция	Макроваскулярная дисфункция
Эндотелий-независимая дисфункция	CFR в ответ на АДН < 2.5	Изменение диаметра коронарной артерии в ответ на НТГ ≤ 20%
Эндотелий-зависимая дисфункция	Изменение CBF в ответ на АЦХ < 50%	Изменение диаметра коронарной артерии в ответ на АЦХ ≤ 0%
Коронарный спазм	Симптомы и признаки ишемии. Изменение диаметра коронарной артерии в ответ на АЦХ < 90%	

Примечание. АЦХ – ацетилхолин; АДН – аденозин; CBF – коронарный кровоток; CFR – резерв коронарного кровотока; НТГ – нитроглицерин; КМД – коронарная микроваскулярная дисфункция [18].

Терапевтические стратегии при микроваскулярной стенокардии

Основные принципы антиангинальной терапии

Статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), а также ацетилсалициловая кислота в низких дозах являются основными препаратами для вторичной профилактики атеротромботических осложнений, а также влияют на многие патофизиологические механизмы, лежащие в основе КМД, тем самым, вероятно, способствуют клиническому улучшению и влияют на прогноз пациентов с ИНОСА [32].

Бета-адреноблокаторы были эффективны только у некоторых пациентов с микроваскулярной стенокардией, а препараты из группы антагонистов кальциевых каналов способны предотвратить эпикардальный коронарный вазоспазм, но не улучшают показатель CFR у пациентов с КМД [33, 34].

Согласно двум метаанализам, применение ранолазина достоверно улучшало показатель CFR, а также качество жизни пациентов [35, 36]. Добавление триметазидина к стандартному лечению уменьшало клинические проявления стенокардии в результате улучшения перфузии миокарда и функции эндотелия [37].

По многочисленным данным известно, что ингибиторы эндотелиального натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа способствуют улучшению эндотелиальной функции, в связи с чем данная группа препаратов является перспективной и для пациентов с КМД [38, 39].

Потенциальные возможности коррекции коронарной микроваскулярной дисфункции

Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) 3 и 5 типов. Рецепторы к ФДЭ находятся в различных клетках, например, в тромбоцитах, гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах, гепатоцитах, макрофагах, клетках поджелудочной железы и других. При ингибировании ФДЭ увеличивается внутриклеточ-

ный пул циклического аденозинмонофосфата, который обладает антиагрегантным, противовоспалительным, вазодилатирующим и антиангинальным эффектами [40].

Ингибиторы Rho-киназы. Активность Rho-киназы, относящейся к классу серин/треониновых протеинкиназ, через сложный каскад реакций приводит к гиперконстрикции гладких миоцитов, эндотелиальной дисфункции, накоплению воспалительных клеток в адвентиции кровеносных сосудов [41]. Фасудил, специфический ингибитор Rho-киназы, высокоэффективен не только в предотвращении эпикардального коронарного спазма, но также противодействует возникновению микроваскулярного спазма, обусловленного КМД [42].

Антагонисты рецепторов эндотелина. В экспериментальных работах показано, что эндотелин-1 вызывает почечную и коронарную вазоконстрикцию и выступает в роли пролиферативного фактора, способствующего ремоделированию структур сердечно-сосудистой системы [43]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании прием антагониста рецепторов эндотелина типа А, атрасентана, в течение 6 мес улучшал функциональное состояние микроциркуляции [44].

Противовоспалительные лекарственные препараты. В качестве возможной стратегии терапии КМД активно исследуются препараты, оказывающие воздействие на различные мишени воспалительного каскада реакций. Ингибитор интерлейкина-1а, анакинра, у пациентов с ревматоидным артритом улучшал сократительную способность миокарда, его релаксацию, а также увеличивал показатель CFR [45]. По данным исследования CANTOS, канакинумаб, моноклональное антитело к интерлейкину-1b, снижал частоту возникновений сердечно-сосудистых событий независимо от снижения уровня липопротеидов [46].

Существуют и иные стратегии лечения, направленные на другие патофизиологические пути развития микрососудистой стенокардии, например, специализированные физические

тренировки благотворно модулируют адренергические и NO-пути [47]. Трициклические антидепрессанты (например, имипрамин, amitриптилин и нортриптилин), блокируя различные рецепторы и участвуя во множестве метаболических путей, также исследуются на современном этапе у пациентов с КМД [48].

В настоящее время многие представители из вышеперечисленных групп препаратов активно применяются для лечения артериальной легочной гипертензии, идиопатического легочного фиброза, аутовоспалительных системных заболеваний, но требуются большие исследования этих групп лекарственных средств, чтобы они смогли войти в широкую клиническую практику лечения пациентов с КМД, в том числе с микрососудистой стенокардией.

Заключение

В настоящее время алгоритмы диагностики и лечения пациентов с INOCA/ANOCA мало стандартизированы, требуется дальнейшее проведение исследований, направленных на изучение патогенетических особенностей КМД, на поиск высокочувствительных и высокоспецифичных методов диагностики, а также на разработку доказанных алгоритмов лечения.

Литература/References

- Likoff W., Segal B.L., Kasparian H. Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1967; 276 (19): 1063–1066. DOI: 10.1056/NEJM196705112761904
- Kemp H., Vokonas P., Cohn P., Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. *Am. J. Med.* 1973; 54 (6): 735–742. DOI: 10.1016/0002-9343(73)90060-0
- Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 34 (38): 2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2019; 41 (3): 407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
- Canu M., Khouri C., Marliere S., Vautrin E., Piliro N., Ormezzano O. et al. Prognostic significance of severe coronary microvascular dysfunction post-PCI in patients with STEMI: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022; 17 (5): e0268330. DOI: 10.1371/journal.pone.0268330

- Feenstra R., Boerhou C., Woudstra J., Vink C., Wittekoek M., de Waard G. Presence of coronary endothelial dysfunction, coronary vasospasm, and adenosine-mediated vasodilatory disorders in patients with ischemia and nonobstructive coronary arteries. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2022; 15 (8): e012017. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012017
- Gdowski M., Murthy V., Doering M., Monroy-Gonzalez A., Slart R., Brown D.L. Association of isolated coronary microvascular dysfunction with mortality and major adverse cardiac events: a systematic review and meta-analysis of aggregate data. *J. Am. Heart Assoc.* 2020; 9 (9): e014954. DOI: 10.1161/JAHA.119.014954
- Tomanek R. Structure–Function of the Coronary Hierarchy. *Coronary Vasculature (Springer US)*. 2013; 59–81. DOI: 10.1007/978-1-4614-4887-7_4
- Chen W., Ni M., Huang H., Cong H., Fu X., Gao W. et al. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of coronary microvascular diseases (2023 Edition). *Med. Comm.* 2023; 4 (6): e438. DOI: 10.1002/mco2.438
- Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии. *Креативная кардиология*. 2013; 7 (1): 14–22. Bulaeva N.I., Golukhova E.Z. Endothelial dysfunction and oxidative stress: role in the development of the cardiovascular system. *Creative Cardiology*. 2013; 7 (1): 14–22 (in Russ.).
- Camici P., Tschöpe C., Di Carli M., Rimoldi O., Van Linthout S. Coronary microvascular dysfunction in hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116 (4): 806–816. DOI: 10.1093/cvr/cvaa023
- Guo Z., Yang Z., Song Z., Li Z., Xiao Y., Zhang Y. et al. Inflammation and coronary microvascular disease: relationship, mechanism and treatment. *Front. Cardiovasc. Med.* 2024; 11: 1280734. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1280734
- Godo S., Suda A., Takahashi J., Yasuda S., Shimokawa H. Coronary microvascular dysfunction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021; 41 (5): 1625–1637. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.316025
- Vancheri F., Longo G., Vancheri S., Henein M. Coronary microvascular dysfunction. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (9): 2880. DOI: 10.3390/jcm9092880
- Reinstadler S., Stiermaier T., Fuernau G., de Waha S., Desch S., Metzler B. et al. The challenges and impact of microvascular injury in ST-elevation myocardial infarction. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2016; 14 (4): 431–443. DOI: 10.1586/14779072.2016.1135055
- Петросян К.В., Абросимов А.В., Гончарова Е.С. Физиологическая оценка показателей коронарного кровотока в современной стратегии интервенционного лечения ишемической болезни сердца. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2024; 66 (3): 270–281. DOI: 10.24022/0236-2791-2024-66-3-270-281 Petrosyan K.V., Abrosimov A.V., Goncharova E.S. Assessing coronary blood flow physiology in the modern strategy of coronary artery disease catheterization treatment. *Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2024; 66 (3): 270–281 (in Russ.). DOI: 10.24022/0236-2791-2024-66-3-270-281
- Голухова Е.З., Петросян К.В., Абросимов А.В., Булаева Н.И., Гончарова Е.С., Бердибеков Б.Ш. Влияние оценки фракционного и моментального резерва кровотока на клинические исходы чрескожного коронарного вмешательства: систематический обзор, метаанализ и анализ методом метарегрессии. *Российский кардиологический журнал*. 2023; 28 (1S): 5325. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5325 Golukhova E.Z., Petrosyan K.V., Abrosimov A.V., Bulaeva N.I., Goncharova E.S., Berdibekov B.Sh. Impact of assessment of fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio on clinical outcomes of percutaneous coronary intervention: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis.

- Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28 (1S): 5325 (in Russ.). DOI: 10.15829/15604071-2023-5325
18. Aldiwani H., Mahdai S., Alhatemi G., Bairey Merz C. Microvascular angina: diagnosis and management. *Eur/ Cardiol*. 2021; 16: e46. DOI: 10.15420/eur.2021.15
 19. Vrints C., Andreotti F., Koskinas K., Rossello X., Adamo M., Ainslie J. et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J*. 2024; 45 (36): 3415–3537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae177
 20. Ong P., Camici P., Beltrame J., Crea F., Shimokawa H., Sechtem U. et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int. J. Cardiol*. 2018; 250: 16–20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.08.068
 21. Schroder J., Michelsen M., Mygind N., Suhrs H., Bove K, Bechsgaard D. et al. Coronary flow velocity reserve predicts adverse prognosis in women with angina and no obstructive coronary artery disease: results from the iPOWER study. *Eur. Heart J*. 2021; 42 (3): 228–239. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa944
 22. Celermajer D., Sorensen K., Gooch V., Spiegelhalter D., Miller O., Sullivan I. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340 (8828): 1111–1115. DOI: 10.1016/0140-6736(92)93147-f
 23. Голухова Е.З., Асланиди И.П., Шурупова И.В., Шахова А.А., Румянцева М.Г., Трифонова Т.А., Суркова Н.А. Регионарные показатели перфузии и кровотока миокарда по данным количественной позитронно-эмиссионной томографии как индикаторы многососудистого поражения коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2023; 65 (2): 161–172. DOI: 10.24022/0236-2791-2023-65-2-161-172
 24. Голухова Е.З., Шурупова И.В., Дорощев А.В., Рычина И.Е., Трифонова Т.А., Болдырева К.М. Характеристика глобального миокардиального кровотока и коронарного резерва по данным динамической стресс-компьютерной томографии у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2024; 66 (5): 655–665. DOI: 10.24022/0236-2791-2024-66-5-655-667
 25. Golukhova E.Z., Aslanidi I.P., Shurupova I.V., Shakhova A.A., Rumyantseva M.G., Trifonova T.A., Surkova N.A. Regional myocardial perfusion abnormalities and reducing myocardial blood flow values obtained during dynamic nitrogen-13 ammonia positron emission tomography in predicting multivessel coronary artery disease. *Грудная и Сердечно-Сосудистая Хирургия*. 2023; 65 (2): 161–172 (in Russ.). DOI: 10.24022/0236-2791-2023-65-2-161-172
 26. Golukhova E.Z., Shurupova I.V., Dorofeev A.V., Rychina I.E., Trifonova T.A., Boldyreva K.M. Characteristics of global myocardial blood flow and coronary reserve according to dynamic computed stress tomography in patients with coronary artery disease. *Грудная и Сердечно-Сосудистая Хирургия*. 2024; 66 (5): 655–667 (in Russ.). DOI: 10.24022/0236-2791-2024-66-5-655-667
 27. Murthy V., Naya M., Taqueti V., Foster C., Gaber M., Haine J. et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation*. 2014; 129 (24): 2518–2527. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507
 28. Zhou W., Lee J., Leung S., Lai A., Lee T., Chiang J. et al. Long-term prognosis of patients with coronary microvascular disease using stress perfusion cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2021; 14 (3): 602–611. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.09.034
 29. Thomson L., Wei J., Agarwal M., Haft-Baradaran A., Shufelt C., Mehta P.K. et al. Cardiac magnetic resonance myocardial perfusion reserve index is reduced in women with coronary microvascular dysfunction: A national heart, lung, and blood institute-sponsored study from the women's ischemia syndrome evaluation. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2015; 8 (4): 10.1161/CIRCIMAGING.114.002481 e002481. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002481
 30. Suzuki S., Kaikita K., Yamamoto E., Jinnouchi H., Tsujita K. Role of acetylcholine spasm provocation test as a pathophysiological assessment in nonobstructive coronary artery disease. *Cardiovasc. Interv. Ther*. 2021; 36 (1): 52–53. DOI: 10.1007/s12928-020-00720-z
 31. Beltrame J., Crea F., Kaski J. C., Ogawa H., Ong P., Sechtem U. et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur. Heart J*. 2017; 38 (33): 2565–2568. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv351
 32. Suda A., Takahashi J., Hao K., Kikuchi Y., Shindo T., Ikeda S. et al. Coronary functional abnormalities in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2019; 74 (19): 2350–2360. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1056
 33. Taqueti V. Coronary microvascular dysfunction in vasospastic angina: provocative role for the microcirculation in macrovessel disease prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2019; 74 (19): 2361–2364. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.09.042
 34. Bairey Merz C., Pepine C., Shimokawa H., Berry C. Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovasc. Res*. 2020; 116 (4): 856–870. DOI: 10.1093/cvr/cvaa006
 35. Sütsch G., Oechslin E., Mayer I., Hess O.M. Effect of diltiazem on coronary flow reserve in patients with microvascular angina. *Int. J. Cardiol*. 1995; 52 (2): 135–143. DOI: 10.1016/0167-5273(95)02458-9
 36. Janse T., Konst R., de Vos A., Paradies V., Teerenstra S., van den Oord S. et al. Efficacy of diltiazem to improve coronary vasomotor dysfunction in ANOCA: The EDIT-CMD Randomized Clinical Trial. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2022; 15 (8): 1473–1484. DOI: 10.1016/j.jcmg.2022.03.012
 37. Ling H., Fu S., Xu M., Wang B., Li B., Li Y. et al. Ranolazine for improving coronary microvascular function in patients with nonobstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis with a trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Quant Imaging Med. Surg*. 2024; 14 (2): 1451–1465. DOI: 10.21037/qims-23-1029
 38. Kofler T., Hess S., Moccetti F., Pepine C., Attinger A., Wolfrum M. et al. Efficacy of ranolazine for treatment of coronary microvascular dysfunction – a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *CJC Open*. 2020; 3 (1): 101–108. DOI: 10.1016/j.cjco.2020.09.005
 39. Leonova I., Boldueva S., Zakharova O., Gaykovayam L. Trimetazidine improves symptoms and reduces microvascular dysfunction in patients with microvascular angina. *Eur. Heart J*. 2017; 38 (1): ehx501.P887. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx501.P887
 40. Durante W., Behnammanesh G., Peyton K. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on vascular cell function and arterial remodeling. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22 (16): 8786. DOI: 10.3390/ijms22168786
 41. Peyton K., Behnammanesh G., Durante G., Durante W. Canagliflozin inhibits human endothelial cell inflammation through the induction of heme oxygenase-1. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23 (15): 8777. DOI: 10.3390/ijms23158777
 42. Shin E., Lee J., Yoo S., Park Y., Hong Y., Kim M.H. et al. A randomised, multicentre, double blind, placebo controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cilostazol in patients with vasospastic angina. *Heart*. 2014; 100 (19): 1531–1536. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305986
 43. Ohyama K., Matsumoto Y., Takanami K., Ota H., Nishimiya K., Sugisawa J. et al. Coronary adventitial and perivascular adipose tissue inflammation in patients with vasospastic angina. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018; 71 (4): 414–425. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.046
 44. Mohri M., Shimokawa H., Hirakawa Y., Masumoto A., Takeshita A. Rho-kinase inhibition with intracoronary fasudil prevents myocardial ischemia in patients with coronary

Reviews

- microvascular spasm. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (1): 15–19. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02632-3
43. Алиева А.М., Чиркова Н.Н., Пинчук Т.В., Андреева О.Н., Пивоваров В.Ю. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология. *Российский кардиологический журнал.* 2014; 11: 83–87. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-11-83-87
Alieva A.M., Chirkova N.N., Pinchuk T.V., Andreeva O.N., Pivovarov V.U. Endothelins and cardiovascular pathology. *Russian Journal of Cardiology.* 2014; 11: 83–87 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2014-11-83-87
44. Reriani M., Raichlin E., Prasad A., Mathew V., Pumper G., Nelson R. et al. Long-term administration of endothelin receptor antagonist improves coronary endothelial function in patients with early atherosclerosis. *Circulation.* 2010; 122 (10): 958–966. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.967406
45. Ikonomidis I., Lekakis J., Nikolaou M., Paraskevaidis I., Andreadou I., Kaplanoglou T. et al. Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2008; 117 (20): 2662–2669. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.731877
46. Ridker P., Everett B., Thuren T., MacFadyen J., Chang W., Ballantyne C. et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (12): 1119–1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
47. Deussen A., Ohanian V., Jannasch A., Yin L., Chilian W. Mechanisms of metabolic coronary flow regulation. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2012; 52 (4): 794–801. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.10.001
48. Crea F., Gasparone A., Araujo L., Da Silva R., Kaski J. C., Davies G., Maseri A. Effects of aminophylline on cardiac function and regional myocardial perfusion: implications regarding its antiischemic action. *Am. Heart J.* 1994; 127 (4 Pt 1): 817–824. DOI: 10.1016/0002-8703(94)90548-7

Вклад авторов: Афанасьева М.А. – сбор клинического материала для статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Кубова М.С. – утверждение рукописи для публикации, проверка критически важного содержания, написание текста рукописи; Булаева Н.И. – сбор клинического материала для статьи, утверждение рукописи для публикации, проверка критически важного содержания, написание текста рукописи.

Contributions: Afanasyeva M.A. – material collection and processing, formal analysis and investigation, writing; Kubova M.C. – approval of the final version, supervision and validation, writing; Bulaeva N.I. – material collection and processing, approval of the final version, supervision and validation, writing.