



Суджаева О.А.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Микроваскулярная стенокардия: эволюция взглядов на эпидемиологию, диагностику, лечение, физическую реабилитацию и прогноз с учетом изменяющейся парадигмы ишемии миокарда

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 10.07.2025

Принята: 13.11.2025

Контакты: sujayeva@bk.ru

Резюме

В статье приведен обзор данных литературы, посвященный особой форме хронических коронарных синдромов – микроваскулярной стенокардии. Отражена эволюция взглядов на патогенез развития ишемии миокарда в отсутствие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий с учетом изменяющейся парадигмы. Освещен вопрос распространенности микроваскулярной стенокардии, ее влияния на прогноз. Отдельно приведены современные подходы к диагностике микроваскулярной стенокардии и ее лечению. Физическая реабилитация способствует улучшению эндотелиальной функции коронарных артерий, вследствие чего может стать фундаментом для ведения пациентов с микроваскулярной стенокардией – данный аспект ведения указанной категории пациентов описан более подробно.

Ключевые слова: хронические коронарные синдромы, ишемия миокарда, микроваскулярная стенокардия, факторы риска, микроваскулярная дисфункция, физическая реабилитация, диагностика, прогноз

Sujayeva V.

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Microvascular Angina: Evolution of Views on Epidemiology, Diagnosis, Treatment, Physical Rehabilitation, and Prognosis Taking into Account the Changing Paradigm of Myocardial Ischemia

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 10.07.2025

Accepted: 13.11.2025

Contacts: sujayeva@bk.ru

Abstract

The article provides a review of literature data on a special form of chronic coronary syndromes: microvascular angina pectoris. The article reflects the evolution of views on the pathogenesis of myocardial ischemia in the absence of hemodynamically significant coronary artery stenosis, taking into account the changing paradigm. The issue of the prevalence of microvascular angina and its effect on the prognosis is highlighted. Modern approaches to the diagnosis of microvascular angina and its treatment are separately reflected. Physical rehabilitation helps improving the endothelial function of the coronary arteries, and therefore could be considered as foundation for microvascular angina patients management: this aspect of such category of patients management is described in more detail.

Keywords: chronic coronary syndromes, myocardial ischemia, microvascular angina, risk factors, microvascular dysfunction, physical rehabilitation, diagnosis, prognosis

В 2024 году вышли обновленные Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению хронических коронарных синдромов (ХКС) [1]; в них на основе расширенных патофизиологических концепций введено новое, более полное определение ХКС. Под ХКС понимают ряд клинических проявлений или синдромов, возникающих из-за структурных и/или функциональных изменений, связанных с хроническими заболеваниями коронарных артерий (КА) и/или микроциркуляции. Эти изменения могут привести к временному, обратимому несоответствию между потребностью миокарда и кровоснабжением, что приводит к гипоперфузии (ишемии), обычно (но не всегда) провоцируемой физической или психоэмоциональной нагрузкой, и может проявляться стенокардией, другим дискомфортом в груди, одышкой или протекать бессимптомно [1].

Эволюция взглядов на патофизиологию ХКС переходит от простой к более сложной динамической модели. Старые концепции рассматривали фиксированный, очаговый, ограничивающий коронарный кровоток стеноз большой или средней КА вследствие атеросклероза как неперемное условие для индуцируемой ишемии миокарда и ишемической боли в груди (стенокардии). Современные концепции расширились, чтобы охватить структурные и функциональные нарушения как в макро-,



так и в микрососудистых отсеках коронарного русла, которые могут привести к транзиторной ишемии миокарда [1]. На макрососудистом уровне не только фиксированные, ограничивающие кровоток стенозы, но и диффузные атеросклеротические поражения без идентифицируемого сужения просвета могут вызывать ишемию при стрессе [2, 3]. На микрососудистом уровне коронарная микроваскулярная дисфункция (МВД) все чаще признается преобладающим фактором, характеризующим весь спектр ХКС [4]. Функциональные и структурные микроциркуляторные нарушения могут вызывать стенокардию и ишемию даже у пациентов с необструктивным заболеванием крупных или средних КА, являясь патогенетической основой стенокардии с необструктивным поражением КА (Angina or ischemia with no obstructive coronary artery disease – ANOCA) и/или ишемии миокарда при необструктивном поражении КА (Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries – INOCA) [4].

Факторы риска (ФР), предрасполагающие к развитию эпикардиального коронарного атеросклероза, также способствуют эндотелиальной дисфункции и аномальной вазомоторной функции во всем коронарном русле, включая артериолы, которые регулируют коронарный кровоток и сопротивление [5–7] и отрицательно влияют на капилляры миокарда [4], приводя к их разрежению. Потенциальные последствия включают отсутствие вазодилатации, опосредованной потоком, в эпикардиальных проводящих артериях [6] и макро- и микроциркуляторную вазоконстрикцию. Различные механизмы ишемии могут встречаться изолированно или вместе у одного пациента [1].

У значительной части пациентов, проходящих инвазивную коронароангиографию (КАГ) по поводу стенокардии, отсутствуют гемодинамически значимые стенозы эпикардиальных КА [1]. Стенокардия/ишемия с необструктивным поражением КА чаще встречается у женщин (примерно у 50–70%), чем у мужчин (30–50%), направленных на ИКАГ [8]. Несоответствие между кровоснабжением и потребностью миокарда в кислороде, приводящее к стенокардии и ишемии при ANOCA/INOCA, может быть вызвано МВД и/или спазмом эпикардиальных КА. Однако диагностика указанных состояний представляет собой серьезную проблему. Из-за отсутствия или ограничения возможностей своевременной диагностики эндотипов ANOCA/INOCA пациенты продолжают страдать рецидивирующей стенокардией с плохим качеством жизни, что приводит к повторным госпитализациям, ненужной повторной ИКАГ и неблагоприятным сердечно-сосудистым исходам в кратко- и долгосрочной перспективе [9].

В регистре ILIAS [10] ANOCA присутствовала у 70% пациентов, направленных на ИКАГ и функциональное тестирование. Эндотелиальная дисфункция выявлена у 80%, а тест с ацетилхолином был положительным у 60% пациентов. Нарушенный резерв коронарного кровотока (Cardiac Flow Reserve – CFR) $\leq 2,5$ выявлен у 50% обследованных, в то время как ишемия миокарда в отсутствие обструктивного поражения КА (INOCA) документировалась при неинвазивном функциональном тестировании только у 25% пациентов.

Инвазивное функциональное коронарное тестирование с использованием ацетилхолина и аденозина у лиц с подозрением на ХКС и с необструктивным поражением КА позволяет дифференцировать следующие эндотипы ANOCA:

- 1) эндотелиальная дисфункция;
- 2) нарушенная вазодилатация (низкий резерв коронарного кровотока и/или высокое микрососудистое сопротивление);

- 3) эпикардальная вазоспастическая стенокардия;
- 4) микрососудистая вазоспастическая стенокардия;
- 5) комбинации эндотипов;
- 6) сомнительный ответ, т. е. стенокардия без соответствия каким-либо критериям эндотипа [11, 12].

В рамках настоящей статьи считаем целесообразным сфокусироваться на одной форме ANOCA – микроваскулярной стенокардии (MBC), вызванной МВД.

По некоторым данным, стенокардия с необструктивным поражением КА встречается у 70% пациентов, перенесших ИКАГ, из которых 25% имеют документированную ишемию (INOCA). Среди пациентов, прошедших тестирование с ацетилхолином, у 80% выявлена эндотелиальная дисфункция, у 60% – микроваскулярная/вазоспастическая стенокардия, а у 50% – нарушенная CFR и/или высокое микрососудистое сопротивление (Microvascular resistance – MVR) [12]. Данный факт подчеркивает важность тестирования не только пациентов с INOCA, но и всех пациентов с ANOCA для определения окончательного эндотипа с целью начала соответствующего лечения.

MBC является клиническим проявлением ишемии миокарда, вызванной структурными или функциональными изменениями в коронарном микрососудистом русле, которые приводят к нарушению CFR и/или снижению микроциркуляторной проводимости, и/или аномальной вазоконстрикцией коронарных артериол, что вызывает динамическую артериолярную обструкцию [13, 14].

Оба механизма сосудистой дисфункции могут сосуществовать и способствовать развитию MBC. Распространенность MBC составила 26% в исследовании пациентов с необструктивной ИБС, у которых резерв скорости коронарного кровотока (Coronary Flow Velocity Reserve – CFVR) был ниже 2 при оценке с помощью трансторакальной доплеровской эхокардиографии (ТТ-ЭхоКГ) [14].

Исследования, оценивающие МВД инвазивно или с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), с различными пороговыми значениями показали, что от 39 до 54% обследованных имели МВД [15, 16]. Пороговое значение для МВД варьирует в разных исследованиях и зависит от используемых методов (ПЭТ, магнитно-резонансная томография (МРТ), термодиллюция или доплерография). Пороговое значение CFR составляет $<2,0$ – $2,5$ [9]. Термодиллюционный CFR $<2,0$ имеет низкую чувствительность для выявления МВД, но использование того же порогового значения, что и для доплерографии ($<2,5$), приводит к разумной диагностической точности [17].

Общепринятые сердечно-сосудистые факторы риска (ССФР): курение, возраст, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия – тесно связаны с МВД [15]. Появляется все больше доказательств того, что психосоциальный стресс участвует в развитии коронарных вазомоторных расстройств [19]. В связи с этим представляется крайне актуальной комплексная борьба с указанными ССФР на всех этапах ведения пациентов с ANOCA вне зависимости от эндотипа. К сожалению, важность интенсивного воздействия на указанные ССФР недооценивается в реальной клинической практике, хотя позитивное влияние основных классов антигипертензивных препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), блокаторов кальциевых каналов (БМКК)) на функцию эндотелия давно и убедительно доказано. Также имеется достаточно данных о положительном влиянии статинов на функциональное состояние



эндотелия, которое достигается при длительном приеме препаратов этого класса, что также не всегда принимается во внимание при составлении плана долгосрочного ведения пациентов с ANOCA.

Стенокардия/ишемия с необструктивными КА приводит к ухудшению качества жизни, увеличению риска инвалидности и нежелательных явлений, включая смертность, заболеваемость, расходы на здравоохранение, повторные госпитализации и повторные ИКАГ [20]. Частота смерти от всех причин и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с необструктивным атеросклерозом была выше, чем у пациентов с ангиографически нормальными эпикардальными сосудами [21]. Риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с МВС, диагностированным с помощью ПЭТ или ТТ-ЭхоКГ, в 2–4 раза выше [20]. Наличие МВС было связано с повышением частоты основных неблагоприятных сердечных событий в течение 5-летнего периода наблюдения и по данным авторов [22]. Вместе с тем в группе пациентов с ANOCA/INOCA аномальные результаты неинвазивного тестирования не позволили выявить пациентов с более высоким риском долгосрочных сердечно-сосудистых событий [23].

Единой точки зрения на диагностические критерии ANOCA нет. Диагноз ANOCA/INOCA основывается исключительно на инвазивной функциональной оценке коронарной микроциркуляции, однако ни одна методика не позволяет напрямую визуализировать коронарную микроциркуляцию *in vivo* у людей. Было разработано несколько неинвазивных и инвазивных тестов для оценки коронарной микрососудистой функции. Неинвазивные тесты (стресс-ЭхоКГ, ПЭТ, перфузионная компьютерная томография (КТ) и МРТ) позволяют диагностировать ANOCA/INOCA путем измерения резерва коронарного кровотока (РКК). Эти методы имеют превосходную отрицательную прогностическую ценность, но положительная прогностическая ценность является проблемой для большинства из них, поскольку обструкция КА должна быть исключена до того, как можно будет поставить диагноз МВД. Только гибридные методы, такие как КТ с перфузией и ПЭТ-КТ, предлагают комбинированную визуализацию эпикардиальных коронарных артерий и функциональное тестирование коронарной микроциркуляции в одном тесте, но их доступность в реальной клинической практике ограничена.

Инвазивное коронарное функциональное тестирование состоит из комплексной оценки коронарного кровообращения в одной процедуре путем объединения ангиографии, прямой инвазивной оценки коронарной гемодинамики с помощью измерения внутрикоронарного давления и потока либо методом термодилуции (болюс/непрерывно), либо методом Допплера, а также фармакологического вазомоторного тестирования. Недавно был предложен стандартизированный протокол [9].

Измерения внутрикоронарного давления и кровотока позволяют оценить гемодинамическую значимость очаговых или диффузных коронарных поражений путем измерения фракционного резерва коронарного кровотока (ФПК, FFR) или моментального резерва коронарного кровотока (МПК, iFR) и микроциркуляторной функции путем измерения РКК, индекса микроциркуляторной резистентности (ИМР), гиперемического микрососудистого сопротивления (Hyperaemic myocardial velocity resistance – HMR) или резерва микроваскулярного сопротивления (Microvascular resistance reserve – MRR).

Коронарная микрососудистая дисфункция характеризуется снижением РКК (Cardiac flow reserve – CFR) и повышением микрососудистого сопротивления (Index Microcirculatory Resistance – IMR), а также вышеуказанных показателей HMR и MRR. Снижение CFR может быть вызвано структурной или функциональной микрососудистой дисфункцией. Функциональная МВД характеризуется повышенным кровотоком в состоянии покоя, связанным с повышенной активностью синтазы оксида азота (NOS), тогда как у пациентов со структурной МВД наблюдается эндотелиальная дисфункция, что приводит к снижению коронарного кровотока во время физических тренировок [1].

Эпикардальная и микрососудистая эндотелийзависимая вазодилатация и вазоспазм тестируются путем внутрикоронарного болюсного введения или постепенной инфузии ацетилхолина сначала в малой дозе/степени для оценки эндотелиальной дисфункции на микрососудистом или эпикардиальном уровне, а затем в большей дозе/степени, чтобы в конечном итоге вызвать микрососудистый или/и эпикардиальный коронарный вазоспазм.

Передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) левой КА (ЛКА) обычно предпочтительна в качестве заранее определенного целевого сосуда, отражающего ее миокардиальную массу и коронарное доминирование. Огибающая ветвь (ОВ) ЛКА также тестируется. Дополнительные исследования в правой коронарной артерии (ПКА) могут быть уместны, если первоначальные тесты отрицательны и клиническое подозрение высоко. В конце процедуры оценивается микроциркуляторная вазомоторная реакция на внутривенное введение эндотелийнезависимого вазодилататора аденозина и измеряются CFR, IMR, HMR или MRR. У пациентов с противопоказаниями к применению аденозина можно использовать папаверин, но необходимо соблюдать меры предосторожности, учитывая риск возникновения полиморфной желудочковой тахикардии [1]. Перед тестированием необходимо получить информированное согласие, в котором упоминается нелегализованное парентеральное использование ацетилхолина и введение, выполняемое опытным интервенционным кардиологом.

Основные рекомендации по тестированию вазомоторной функции КА приведены в табл. 1 [18].

Международная исследовательская группа по коронарным вазомоторным расстройствам предложила стандартизированные критерии для диагностики МВС:

- 1) симптомы, указывающие на ишемию миокарда при отсутствии гемодинамически значимых стенозов эпикардиальных КА (уменьшение диаметра $>50\%$ или FFR $<0,80$);
- 2) объективные доказательства ишемии миокарда;
- 3) доказательства вазомоторной дисфункции (аномальный IMR, CFR или микрососудистый спазм при введении ацетилхолина) [13].

Основная цель тестирования с ацетилхолином – оценить эндотелиальную функцию и проверить коронарный вазоспазм. Согласно [18], рекомендована начальная доза ацетилхолина 20 мкг. Максимальная доза – 100 мкг для всех пациентов, если спазм не был продемонстрирован при меньшей дозе. Необходимо рассмотреть дозу 200 мкг для пациентов мужского пола, когда спазм сильно подозревается, но не был продемонстрирован при введении ацетилхолина в дозе 100 мкг.

Таблица 1
Краткое изложение подходов, отраженных в различных руководствах, по оценке вазомоторной функции
Table 1
Summary of approaches described in various guidelines for assessing vasomotor function

Руководство	Показания/противопоказания	Класс	Уровень	Фармакологические агенты	Протокол	Диагностические критерии
Рекомендации ESC по ХКС (2019)	1. Измерение CFR с помощью проводника и/или микроциркуляторного сопротивления у пациентов без обструктивной ИБС 2. Внутрикoronарное введение ацетилхолина во время ангиографии для оценки микросудистого вазоспазма 3. Трансторакальная доплерография ПМЖВ, МРТ или ПЭТ МР для неинвазивной оценки CFR 4. Для выявления коронарного спазма и диагностики места и характера спазма следует рассмотреть возможность проведения внутрикoronарного провокационного теста	IIa IIb IIb IIa	B B B B	 МВД: аденозин Спазм сосудов: ацетилхолин или эргоновин	Нет	МВД: ИМР≥25 или РКК<2,0 Вазоспазм: – сильное сужение сосудов; – симптомы стенокардии; – ишемические изменения ЭКГ
Рекомендации AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR по лечению боли в груди (2021)	1. Инвазивное CFT при стабильной боли в груди и необструктивной ИБС, а также при наличии по крайней мере легкой ишемии на снимках ПЭТ МР с определением резерва скорости коронарного кровотока при стабильной боли в груди и необструктивной ИБС 2. Стресс-МРТ сердца с определением резерва скорости коронарного кровотока при стабильной боли в груди и необструктивной ИБС 3. Стресс-ЭхоКГ с определением резерва скорости коронарного кровотока при стабильной боли в груди и необструктивной ИБС 4. Стресс-ЭхоКГ с определением резерва скорости коронарного кровотока при стабильной боли в груди и необструктивной ИБС	IIa IIa IIa IIb	B B B C	 МВД: аденозин Спазм сосудов: ацетилхолин	Нет	CMD: IMR ≥25 или CFR <2,0 Вазоспазм: – >90% стеноз; – воспроизведение боли в груди; – ишемические изменения ЭКГ

Примечания: AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR – Американская кардиологическая ассоциация / Американская коллегия кардиологов / Американское общество эхокардиографии / Американская коллегия врачей-пульмонологов / Общество академической неотложной медицины / Общество кардиоваскулярной компьютерной томографии / Общество кардиоваскулярного магнитного резонанса; CFR – резерв коронарного кровотока; CFT – тестирование коронарной функции; IMR – индекс микроциркуляторного сопротивления; ПЭТ МР – позитронно-эмиссионная томография с визуализацией перфузии миокарда.

Общее количество введенных доз – 2 (20 мкг и 100 мкг). Одной дозы достаточно, если спазм проявляется при меньшей дозе; введение третьей дозы (200 мкг) можно рассмотреть, если спазм не проявляется при большей дозе, но есть серьезные подозрения на его наличие.

Малая доза (20 мкг) для оценки эндотелиальной функции вводится в виде медленной инфузии/инъекции в течение 2–3 минут. Большая доза (100 мкг) для оценки коронарного спазма вводится в виде более быстрого болюса в течение 30–60 секунд, в зависимости от переносимости.

Некоторые операторы предпочитают вводить ацетилхолин непосредственно через направляющий катетер, тогда как другие прибегают к избирательному введению в интересующую коронарную артерию (обычно в ПМЖВ) с помощью микрокатетера. На сегодняшний день нет данных, позволяющих предположить, что один метод по сравнению с другим больше влияет на частоту спазма или точность диагностики [18].

Описанные функциональные тесты не внедрены в Республике Беларусь, что еще больше затрудняет диагностику ANOCA/INOCA. Поэтому перспективным является поиск новых, по возможности неинвазивных методов диагностики указанных состояний. Крайне интересным становится изучение микроваскулярной функции с помощью биомаркеров.

По мнению [24], МВД представляет собой раннюю функциональную характеристику старения коронарных сосудов. Клото (α -клото) – это циркулирующий белок, обратно связанный с физиологическим старением. Авторы [25] исследовали низкий уровень клото как потенциальный маркер старения сосудов у пациентов с МВД и без ИБС при формировании микроваскулярной дисфункции. Пациенты, которым проводилась несрочная ИКАГ из-за боли в груди, у которых не было ИБС, прошли инвазивное функциональное тестирование. МВД определялась как увеличение коронарного кровотока $\leq 50\%$ в ответ на внутрикоронарное введение ацетилхолина или РКК ≤ 2 раз. Свежая артериальная цельная кровь использовалась для анализа циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников с помощью проточной цитометрии. Хранимая артериальная плазма использовалась для анализа клото с помощью ИФА. Участники с МВД ($n=62$) сравнивались с участниками без МВД ($n=36$). Возраст участников с МВД составлял 55 ± 10 лет (против 51 ± 11 лет; $P=0,07$), и 73% из них были женщинами (против 81%; $P=0,38$). Традиционные ССФР были схожи между группами. Пациенты с МВД имели более низкий уровень клото ($0,88 \pm 1,50$ против $1,75 \pm 2,38$ нг/мл; $P=0,03$), и шансы низкого уровня клото при МВД были значительными в модели логистической регрессии после корректировки на традиционные ССФР (коэффициент шансов [OR] 0,80; 95% ДИ 0,636–0,996; $P=0,05$). Более высокий уровень клото был связан с большим количеством эндотелиальных клеток-предшественников с сосудистым регенеративным потенциалом (CD34+ и CD34+ CD133+ KDR+). Среди подгруппы пациентов с риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний $<5\%$ ($n=58$) МВД оставалась связанной с более низким уровнем клото (OR 0,80; 95% ДИ 0,636–0,996; $P=0,047$). Авторы пришли к выводу, что альфа-клото может быть биомаркером МВД и терапевтической мишенью для групп пациентов без значительного традиционного сердечно-сосудистого риска [25].

Лечение МВС должно быть ориентировано на пациента с использованием многопрофильного подхода [1]. У всех пациентов с установленным диагнозом ANOCA/INOCA из-за частого наличия коронарного атеросклероза и эндотелиальной дисфункции оправдано индивидуальное консультирование по факторам образа жизни для устранения ССФР, уменьшения симптомов и улучшения качества жизни и прогноза [1].



Лечение симптомов стенокардии у пациентов с ANOCA/INOCA является сложной задачей, поскольку пациенты представляют собой гетерогенную группу, а рандомизированные клинические исследования (РКИ) отсутствуют. Небольшое исследование [26] показало, что стратифицированный алгоритм антиангинальной терапии, основанный на коронарном функциональном тестировании, привел к улучшению симптомов стенокардии и качества жизни по сравнению с контрольной группой, получавшей стандартную терапию.

У пациентов с МВС и сниженным CFR и/или повышенным IMR (что может отражать ремоделирование артериол) используются бета-блокаторы, БКК, ранолазин и иАПФ [27]. У этих пациентов антиишемическая терапия амлодипином или ранолазином привела к значительному улучшению времени выполнения физической нагрузки по данным стресс-тестов [28, 29].

Никорандил – комбинаторный вазодилатор, действующий посредством активации нитратных и калиевых каналов, может быть эффективной альтернативой, хотя побочные эффекты такой терапии довольно часты [30]. Терапию первой линии можно также комбинировать с ранолазином – антиангинальным средством, которое улучшает релаксацию миоцитов и желудочковую податливость за счет снижения перегрузки натрием и кальцием [31]. Стимуляция спинного мозга является вариантом для пациентов, которые остаются рефрактерными к медикаментозной терапии [32].

В настоящее время проводится несколько исследований, оценивающих методы лечения, специфичные для ANOCA/INOCA. В исследовании Women's Ischemia Trial to Reduce Events in Non-Obstructive Coronary Artery Disease (WARRIOR, NCT03417388) проводится набор субъектов для участия в многоцентровой проспективной рандомизированной слепой оценке результатов для анализа интенсивной терапии статинами и иАПФ/БРА (интенсивная медикаментозная терапия при ишемии) по сравнению с обычным лечением у симптомных женщин с ANOCA.

В исследовании Precision Medicine с зиботентаном при микрососудистой стенокардии (PRIZE) есть многообещающие перспективы (NCT04097314). Зиботентан – это пероральный антагонист рецепторов эндотелина А, который может принести пользу, противодействуя сообщаемому вазоконстрикторному ответу коронарных микрососудов на эндотелин [1].

Эмпирические наблюдения показывают, что имплантация редуктора коронарного синуса (КС) может улучшить перфузию миокарда и уменьшить симптомы у пациентов с МВС, как и у пациентов с рефрактерной стенокардией, вызванной ИБС. Однако физиологические механизмы этого наблюдения и роль коронарного венозного кровообращения в модуляции (микрососудистой) гемодинамики остаются неясными.

Исследование [33] ставило целью выяснить, способно ли повышение давления в КС привести к измеримым изменениям коронарного микрососудистого сопротивления у пациентов с МВД, что может открыть путь для интервенционного подхода. Это было слепое ложно контролируемое перекрестное РКИ, в котором участники были набраны в период с ноября 2021 года по январь 2023 года. Пациенты были с умеренной/тяжелой стенокардией (класс 2–4 Канадского кардиоваскулярного общества) вследствие МВД (определяемой по индексу микрососудистого сопротивления, основанному на термодилуции >25 мм рт. ст. $\times$ с). Вмешательство представляло собой надувание баллона меньшего размера, помещенного в КС, или размещение сдутого баллона в правом предсердии. Измерения проводили в покое и при максимальной

коронарной гиперемии. В исследование включены 20 пациентов (медиана возраста 69 [64–75] лет). Раздувание баллона в КС вызывало достоверное повышение давления в КС в покое и при гиперемии (увеличение на 300% и 317% соответственно по сравнению с имитацией, $p<0,001$), снижение гиперемизированного дистального коронарного давления ($p=0,01$) и среднего времени прохождения ($p=0,008$). В результате окклюзия КС привела к снижению коронарного сопротивления в покое ($p=0,005$) и первичной конечной точки – гиперемического коронарного сопротивления ($p<0,001$). Авторы пришли к выводу, что повышение коронарного венозного давления приводило к снижению микрососудистого сопротивления у пациентов с МВС и что этот механизм может иметь потенциальное значение для лечения этого сложного заболевания [33].

Суммируя имеющуюся в настоящий момент доказательную базу относительно диагностики и лечения МВС, ESC предложило следующие подходы к ведению указанной категории пациентов (табл. 2).

Очевидно, что имеющиеся в настоящий момент подходы к лечению МВС недостаточно изучены и эффективны, что диктует необходимость поиска новых направлений. Общеизвестно, что физические тренировки оказывают комплексное позитивное влияние на функциональное состояние системы кровообращения, проявляющееся не только в коррекции ССФР (АГ, СД, дислипидемия), но и в улучшении синтеза факторов метаболической вазодилатации. Именно на этом аспекте может быть основан

Таблица 2
Рекомендации по диагностике и лечению пациентов со стенокардией/ишемией с неструктурными коронарными артериями (адаптировано по: [1])
Table 2
Recommendations for diagnosis and treatment of patients with angina/ischemia with non-obstructive coronary arteries (adapted from: [1])

Рекомендации	Класс	Уровень
Диагностика эндотипов ANOCA/INOCA		
У пациентов при подозрении на ANOCA/INOCA с персистирующими, несмотря на медикаментозное лечение, симптомами и худшим качеством жизни инвазивное функциональное коронарное тестирование рекомендуется для выявления потенциально поддающихся лечению эндотипов, а также для улучшения симптомов и качества жизни с учетом выбора и предпочтения пациента	I	B
У пациентов с персистирующими симптомами, с документально подтвержденной или предполагаемой ANOCA/INOCA трансторакальная доплерография ПМЖВ, стресс-ЭхоКГ, МРТ и ПЭТ могут рассматриваться для неинвазивной оценки резерва коронарного/миокардиального кровотока	IIb	B
Ведение ANOCA/INOCA		
У симптомных пациентов с ANOCA/INOCA медикаментозную терапию, основанную на результатах коронарного функционального теста, следует рассмотреть для улучшения симптомов и качества жизни	IIa	A
Для лечения эндотелиальной дисфункции иАПФ следует рассматривать для контроля симптомов	IIa	B
Для лечения МВС, связанной со снижением коронарного/миокардиального резерва кровотока, антиангинальные препараты, направленные на предотвращение ишемии миокарда, следует рассмотреть для контроля симптомов	IIa	B
Нитраты следует рассматривать для предотвращения рецидивов	IIa	B
Для лечения перекрывающихся эндотипов может рассматриваться комбинированная терапия нитратами, БКК и другими сосудорасширяющими средствами	IIb	B

эффект у пациентов с МВС. Однако работ, посвященных анализу эффективности физических тренировок у пациентов с МВС, в доступной литературе мало, имеющиеся исследования противоречивы, проведены на небольших группах пациентов.

Известно, что физические тренировки являются наиболее физиологичным подходом для улучшения адаптивной способности коронарного сосудистого русла, что особенно актуально у пациентов с ANOCA/INOCA. В то же время именно эта категория пациентов избегает физических тренировок из-за боязни боли в груди. Установлено, что высокоинтенсивные интервальные физические тренировки включают в себя повторяющиеся периоды активности короткой продолжительности (подходы), упражнения от высокой до тяжелой или от тяжелой до экстремальной интенсивности, разделенные короткими периодами более низкой интенсивности. Это более эффективно, чем непрерывные физические тренировки. По некоторым данным, пациенты с ANOCA/INOCA, прошедшие курс высокоинтенсивных физических тренировок, имеют наиболее значительное улучшение физической работоспособности. Однако нет никаких последующих наблюдений за продолжением процесса физических тренировок.

Главной целью исследования [34] была оценка влияния высокоинтенсивных аэробных физических тренировок на коронарный резерв кровотока, физическую работоспособность и эндотелиальную функцию, уровень стенокардии и психологическую функцию у лиц с болью в груди и без обструктивного заболевания КА. Это исследование показало, что, пройдя программу высокоинтенсивных физических тренировок, пациенты с ANOCA отмечали улучшение физической работоспособности, качества жизни и общего ощущения здоровья. Дальнейшие исследования в этой области могут открыть новое направление в ведении пациентов с ANOCA/INOCA.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Механизмы и патофизиология сосудистой дисфункции у пациентов со стенокардией и «нормальными» КА все еще недостаточно изучены. Описанный Кемп Н.Г. в 1973 г. синдром X не торопится открывать завесу тайны относительно его происхождения и возможностей контроля над ним. Хотя экспериментальные, клинические и эпидемиологические исследования показывают ассоциации и потенциальные связи между окислительным стрессом, эндотелиальной дисфункцией и ранними обратимыми атерогенными процессами, имеется необходимость дальнейшего продолжения исследований патогенеза состояний, объединенных в настоящий момент понятиями ANOCA/INOCA. Крайне актуально проведение крупномасштабных РКИ для оценки эффективности различных методов лечения ANOCA/INOCA (как медикаментозных и интервенционных, так и немедикаментозных – физических тренировок, аппаратных методов и т. д.) с обязательной оценкой их влияния на прогноз и качество жизни.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vrints C., Andreotti F., Koskinas K.C., et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2024;45(36):3415–3537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
2. Collet C., Sonck J., Vandelooy B., et al. Measurement of hyperemic pullback pressure gradients to characterize patterns of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1772–84. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.072

3. Scarsini R, Fezzi S, Leone A.M., et al. Functional patterns of coronary disease: diffuse, focal, and serial lesions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15:2174–91. doi: 10.1016/j.jcin.2022.07.015
4. Del Buono M.G., Montone R.A., Camilli M., et al. Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:1352–71.
5. Gutierrez E., Flammer A.J., Lerman L.O., et al. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013;34:3175–81. doi: 10.1093/eurheartj/ehs351
6. Allaqaband H., Gutterman D.D., Kadlec A.O. Physiological consequences of coronary arteriolar dysfunction and its influence on cardiovascular disease. *Physiology (Bethesda).* 2018;33:338–47. doi: 10.1152/physiol.00019.2018
7. Alexander Y., Osto E., Schmidt-Trucksäss A., et al. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. *Cardiovasc Res.* 2021;117:29–42.
8. Marzilli M., Crea F., Morrone D., et al. Myocardial ischemia: from disease to syndrome. *Int J Cardiol.* 2020;314:32–5. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.04.074
9. Kunadian V., Chieffo A., Camici P.G., 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. *Eur Heart J.* 2020;41:3504–20.
10. Lee S.H., Shin D., Lee J.M., et al. Clinical relevance of ischemia with nonobstructive coronary arteries according to coronary microvascular dysfunction. *J Am Heart Assoc.* 2022;11:e025171. doi: 10.1161/JAHA.121.025171
11. Ong P., Athanasiadis A., Borgulya G., et al. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries. *Circulation.* 2014;129:1723–30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004096
12. Feenstra R.G.T., Boerhout C.K.M., Woudstra J., et al. 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:e012017. doi: 10.1161/circinterventions.122.012017
13. Ong P., Camici P.G., Beltrame J.F., 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
14. Mejia-Renteria H., van der Hoeven N., van de Hoef T.P., et al. Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33:1041–59. doi: 10.1007/s10554-017-1136-9
15. Pepine C.J., Anderson R.D., Sharaf B.L., et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2825–32. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.054
16. Murthy V.L., Naya M., Taqueti V.R., et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation.* 2014;129:2518–27. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507
17. Demir O.M., Boerhout C.K.M., de Waard G.A., et al. Comparison of doppler flow velocity and thermodilution derived indexes of coronary physiology. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15:1060–70. doi: 10.1016/j.jcin.2022.03.015
18. Samuels B., Shah S., Widmer R., et al. Comprehensive Management of ANOCA, Part 1 – Definition, Patient Population, and Diagnosis: JACC State-of-the-Art Review. *JACC.* 2023 Sep;82(12):1245–1263. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.06.043>
19. Konst R.E., Elias-Smale S.E., Lier A., et al. Different cardiovascular risk factors and psychosocial burden in symptomatic women with and without obstructive coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26:657–9. doi: 10.1177/2047487318814298
20. Brainin P., Frestad D., Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018;254:1–9. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.052
21. Maddox T.M., Stanislawski M.A., Grunwald G.K., et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA.* 2014;312:1754–63. doi: 10.1001/jama.2014.14681
22. Boerhout C.K.M., de Waard G.A., Lee J.M., et al. Prognostic value of structural and functional coronary microvascular dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease; from the multicentre international ILIAS registry. *EuroIntervention.* 2022;18:719–28. doi: 10.4244/eij-d-22-00043
23. van de Hoef T.P., Lee J.M., Boerhout C.K.M., et al. Combined assessment of FFR and CFR for decision making in coronary revascularization: from the multicenter international ILIAS registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15:1047–56. doi: 10.1016/j.jcin.2022.03.016
24. Hasdai D., Gibbons R.J., Holmes D.R. Jr, et al. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation.* 1997;96:3390–3395.
25. Akhiyat N., Ozcan I., Gulati R., et al. Patients With Coronary Microvascular Dysfunction Have Less Circulating α-Klotho. *Journal of the American Heart Association.* 2024;13(9):e032143. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.0319>
26. Ford T.J., Stanley B., Sidik N., et al. 1-Year outcomes of angina management guided by invasive coronary function testing (CorMicA). *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:33–45. doi: 10.1016/j.jcin.2019.11.001
27. Kaski J.C., Crea F., Gersh B.J., et al. Reappraisal of ischemic heart disease. *Circulation.* 2018;138:1463–80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031373
28. Sinha A., Rahman H., Douiri A., et al. ChaMP-CMD: a phenotype-blinded, randomized controlled, cross-over trial. *Circulation.* 2024;149:36–47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066680
29. Jansen T.P.J., Konst R.E., de Vos A., et al. Efficacy of diltiazem to improve coronary vasomotor dysfunction in ANOCA: the EDIT-CMD randomized clinical trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15:1473–84. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.03.012
30. Guarini G., Huqi A., Morrone D., et al. Pharmacological approaches to coronary microvascular dysfunction. *Pharmacol Ther.* 2014;144:283–302. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.06.008
31. Cattaneo M., Porretta A.P., Gallino A. Ranolazine: drug overview and possible role in primary microvascular angina management. *Int J Cardiol.* 2015;181:376–81. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.055
32. Imran T.F., Malapero R., Qavi A.H., et al. Efficacy of spinal cord stimulation as an adjunct therapy for chronic refractory angina pectoris. *Int J Cardiol.* 2017;227:535–42. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.105
33. Ullrich H., Hammer P., Olschewski M., et al. Coronary Venous Pressure and Microvascular Hemodynamics in Patients With Microvascular Angina: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2023 Oct 1;8(10):979–983. doi: 10.1001/jamacardio.2023.2566. Erratum in: *JAMA Cardiol.* 2023 Oct 1;8(10):1000. doi: 10.1001/jamacardio.2023.3773
34. Røysland LØ., Ueland V.I., Larsen A.I. Reassured on a background of vulnerability - people with microvascular angina 12 months after high-intensity physical exercise program. *Int J Qual Stud Health Well-being.* 2023 Dec;18(1):2162452. doi: 10.1080/17482631.2022.2162452