

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-30-37>  
УДК 616.12-005.4-07-08:616.132.2

# Особенности диагностики и лечения ишемической болезни сердца у пациентов без обструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий

**Р.Б. Утегенов, И.С. Бессонов**

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,  
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

## Аннотация

В половине случаев у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) при выполнении коронароангиографии (КАГ) не определяется обструктивного поражения коронарных артерий (КА). Чаще всего такие больные имеют вазоспастическую форму стенокардии (ВСС) и/или микрососудистую стенокардию (МСС). Эти пациенты могут подвергаться неоднократным диагностическим тестированиям, в том числе выполнению селективной коронарографии, но в конечном итоге правильный диагноз им так и не устанавливается. В настоящем обзоре представлены современные патогенетические механизмы развития и методы диагностики ишемии миокарда без обструктивного поражения КА. Также освещаются вопросы выбора тактики лечения в соответствии с выявленным патогенетическим механизмом развития ИБС.

<b>Ключевые слова:</b>	вазоспастическая стенокардия, микрососудистая стенокардия, коронароангиография, ацетилхолиновая проба, коронарный резерв кровотока, индекс микроциркуляторной резистентности.
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
<b>Прозрачность финансовой деятельности:</b>	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
<b>Для цитирования:</b>	Утегенов Р.Б., Бессонов И.С. Особенности диагностики и лечения ишемической болезни сердца у пациентов без обструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(2):30–37. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-30-37">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-30-37</a> .

# Features of diagnosis and treatment of coronary heart disease in patients without obstructive atherosclerotic lesions of the coronary arteries

**Ruslan B. Utegenov, Ivan S. Bessonov**

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,  
111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

## Abstract

In half of cases during coronary angiography (CAG), obstructive coronary artery lesions aren't detected in patients with chronic coronary artery disease. Such patients mostly have vasospastic angina (VSA) and/or microvascular angina (MVA). These patients can be performed repeated diagnostic tests, including selective coronary angiography, but as a result they are never diagnosed correctly. This review presents modern pathogenetic mechanisms for the development and methods of diagnosing of ischemia with non-obstructive coronary artery disease. It also highlights choice of treatment tactics in accordance with the identified pathophysiological mechanism for the development of chronic coronary artery disease.

Утегенов Руслан Булатович, e-mail: [ruslanutegenov8776@gmail.com](mailto:ruslanutegenov8776@gmail.com).

<b>Keywords:</b>	vasospastic angina, microvascular angina, coronary angiography, acetylcholine test, coronary flow reserve, index of microcirculatory resistance.
<b>Conflict of interest:</b>	the authors do not declare a conflict of interest.
<b>Financial disclosure:</b>	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
<b>For citation:</b>	Utegenov R.B., Bessonov I.S. Features of diagnosis and treatment of coronary heart disease in patients without obstructive atherosclerotic lesions of the coronary arteries. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):30–37. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-30-37">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-30-37</a> .

## Актуальность

Проблема выполнения рутинной коронароангиографии (КАГ) у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) на сегодняшний день является актуальной. В Европе и США число плановых КАГ составляет около 4 млн в год. Из них почти половина пациентов либо вообще не имеют атеросклеротического поражения эпикардиальных коронарных артерий (КА), либо имеют гемодинамически незначимые стенозы [1].

В Российской Федерации ежегодно выполняется около 500 тыс. КАГ [2]. При этом в половине случаев они не заканчиваются процедурой реваскуляризации миокарда. Несмотря на увеличение количества выполняемых КАГ, эта пропорция не меняется [3]. В большинстве случаев при неизмененных КА пациенты имеют вазоспастическую форму стенокардии (ВСС) и/или микрососудистую стенокардию (МСС) [1]. Такие пациенты могут подвергаться неоднократным диагностическим тестированиям, в том числе выполнению селективной коронарографии, но в конечном итоге правильный диагноз им так и не устанавливается. Это приводит к снижению качества жизни и увеличению затрат системы здравоохранения на неправильную диагностику и лечение [4].

Для правильной стратификации больных на подгруппы с ВСС и МСС необходимо проведение дополнительных диагностических тестов. При этом важным ус-

ловием является наличие у этих пациентов клинических проявлений стенокардии, доказанной ишемии миокарда по данным нагрузочных тестов и отсутствие стенотического поражения КА. При наличии пограничных стенозов КА (40–60%) для исключения их гемодинамической значимости важным условием является проведение дополнительных эндоваскулярных физиологических тестов. Критериями наличия гемодинамически значимого стенотического поражения КА являются значения фракционного резерва кровотока  $\leq 0,8$ , а также индексов покоя (iFR – instantaneous wave-free ratio, NHPR – nonhyperemic pressure ratio)  $\leq 0,89$  [4]. При наличии всех вышеуказанных диагностических критериев проводится дифференциальная диагностика между ВСС и МСС. В настоящей статье будут рассмотрены современные методы, позволяющие выполнить такую диагностику и модифицировать терапию в соответствии с полученными результатами.

Данные недавно проведенных исследований продемонстрировали, что определение варианта стенокардии у пациентов без обструктивного поражения КА с последующей модификацией их лечения позволяет значительно увеличить эффективность проводимой терапии [1, 5]. Таким образом, своевременная диагностика патогенетических механизмов развития ИБС у пациентов без обструктивного поражения КА является актуальной клинической задачей (рис. 1).

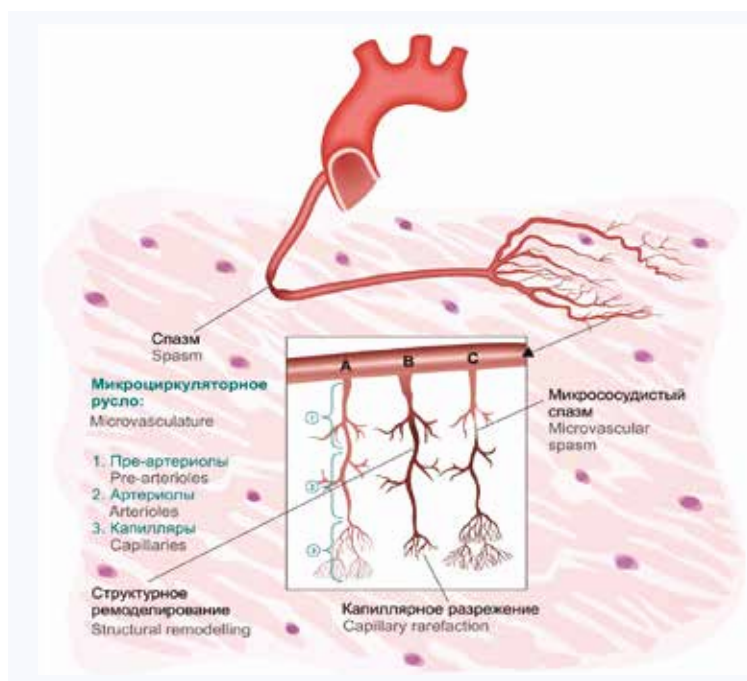


Рис. 1. Патогенетические механизмы развития ишемической болезни сердца у пациентов без обструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий. Примечание: А – нормальное микроциркуляторное русло, В – структурное ремоделирование коронарного микроциркуляторного русла, С – функциональная дисрегуляция артериол (эндотелий-зависимая дисфункция).  
Fig. 1. Pathogenetic mechanisms of coronary artery disease in patients without obstructive lesions of coronary arteries. Note: A – normal microvasculature, B – structural remodeling of the coronary microvasculature, C – functional arteriolar dysregulation (endothelium-dependent dysfunction).

## Вазоспастическая стенокардия

Международная исследовательская группа Coronary Vasomotion Disorders International Study (COVADIS) в 2017 г. предложила критерии ВСС, в которую входит 3 клинических аспекта [6]. Для диагностики ВСС необходимо наличие у пациента всех трех составляющих:

### 1. Нитрат-зависимая стенокардия

Отличительной чертой ВСС является стенокардия покоя с сохранной толерантностью к физическим нагрузкам. Стенокардия возникает преимущественно в ночное время или рано утром, быстро купируется с помощью нитратов короткого действия.

### 2. Преходящие ишемические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ)

Спонтанные эпизоды стенокардии проявляются транзиторной элевацией сегмента ST, а также может быть спонтанная депрессия ST, изменения зубца U, которые быстро восстанавливаются после приема нитратов. Задokumentировать изменения на ЭКГ чаще всего не удается, поэтому необходимо проводить провокационное тестирование на наличие спазма КА.

### 3. Спазм коронарной артерии

Спазм КА определяется как преходящая полная или субтотальная окклюзия КА (сужение > 90%) с клиникой стенокардии и ишемическими изменениями на ЭКГ, которые развиваются спонтанно либо в ответ на провокационное тестирование (см. рис. 1). Провокационное тестирование обычно выполняется с использованием ацетилхолина, реже эргоновина, и является золотым стандартом диагностики ВСС.

## Методика проведения ацетилхолинового теста

В руководстве Japanese Circulation Society (JCS) провокацию вазоспазма рекомендуется проводить в рамках одной процедуры с коронарографией. У пациентов с подозрением на ВСС необходимо отменить блокаторы кальциевых каналов и нитраты за 48 ч до проведения КАГ.

При проведении провокационной пробы для контроля возможных ишемических изменений и жизнеугрожающих нарушений ритма обязательным является подключение ЭКГ в 12 отведениях [7]. Непосредственно перед тестированием необходима установка временного кардиостимулятора, настроенного на частоту не менее 45 уд/мин. Рекомендуется по возможности проводить пробу на провокацию спазма ацетилхолином (АЦХ) в утренние часы, когда возникновение вазоспазма наиболее вероятно [8].

В литературе описаны различные схемы дозирования АЦХ для левой (ЛКА) и правой КА (ПКА). Наиболее распространенным является алгоритм с использованием возрастающих доз АЦХ 20 и 50 мкг для ПКА и 20, 50 и 100 мкг для ЛКА в течение 20 с, сохраняя интервал между инъекциями не менее 3 мин. Если вазоконстрикторный эффект не достигается, то дополнительно используют максимальную дозу 80 мкг и 200 мкг для ПКА и ЛКА соответственно [9]. Умеренной степенью вазоконстрикции после введения АЦХ считается снижение исходного диаметра артерии на 20–50% [10].

Для предупреждения развития побочных эффектов, АЦХ необходимо вводить медленно. Обычно препарат вводят вручную в течение 3 мин. Контрольная ангиография проводится через 1–2 мин после инъекций либо при изменении на ЭКГ сегмента ST и/или развившейся стенокардии. Если через 3 мин после инъекции спазм

самостоятельно не разрешился, то интракоронарно вводят 2,5–5 мг изосорбида динитрата. При этом проводится постоянный мониторинг артериального давления и ЭКГ. Кроме того, непрерывно мониторируется ЭКГ в 12 отведениях, выполняется контрольная коронарография, пока спазм артерии не купировался [11].

## Микрососудистая стенокардия

Термин «микрососудистая стенокардия» охватывает несколько клинических сценариев, при которых нарушается структура и функция коронарной микроциркуляции, что приводит к патологическим изменениям в ответ на введение вазодилатирующих препаратов (аденозин, папаверин).

МСС в соответствии с диагностическими критериям COVADIS подозревают у пациентов:

- 1). с клиническими проявлениями ИБС (доказанная ишемия миокарда по данным стресс-тестов);
- 2). с отсутствием значимых поражений КА (стеноз просвета < 50% при коронарографии или ФРК  $\geq 0,8$ );
- 3). с доказанной коронарной микрососудистой дисфункцией: отклонением от нормы коронарного резерва кровотока (КРК), индекса микроциркуляторной резистентности (ИМР) или с микрососудистым спазмом на фоне введения АЦХ [4, 12, 13].

Выделяют 2 эндотипа микрососудистой стенокардии (см. рис. 1):

### 1. Структурное ремоделирование коронарного микроциркуляторного русла

Структурное ремоделирование коронарного микроциркуляторного русла обуславливает снижение проходимости артериол и капилляров с нарушением их функции доставки кислорода [14]. Это вызвано утолщением стенок коронарных артериол и уменьшением их остаточного просвета, потерей плотности капилляров миокарда (капиллярное разрежение). Такие патологические изменения приводят к увеличению микрососудистого тонуса в покое [15]. При этом происходит снижение объемного кровотока по эпикардиальной артерии при физической нагрузке [16].

Причиной развития структурного ремоделирования коронарного микроциркуляторного русла может служить длительно протекающая гипертоническая болезнь, курение, сахарный диабет, гипертрофия левого желудочка, кардиомиопатия, перенесенные чрескожные коронарные вмешательства со стентированием. Наличие атеросклеротического поражения крупной эпикардиальной КА также приводит к структурной перестройке и последующему нарушению функции гладких мышц сосудов микроциркуляторного звена [17, 18]. Кроме того, структурное ремоделирование ведет к снижению сосудорасширяющего диапазона микроциркуляторного звена, что дополнительно ограничивает приток крови к миокарду. При этом ремоделированные артериолы становятся гиперчувствительны к вазоконстрикторным стимулам [19].

### Инвазивная диагностика

Основными гемодинамическими параметрами при структурном ремоделировании коронарного микроциркуляторного русла являются снижение КРК и увеличение ИМР.

Как КРК, так и ИМР измеряются с использованием внутривенных вазодилататоров, таких как аденозин или папаверин. В норме коронарный кровоток увеличивается в 3–4 раза в ответ на повышенную потребность мио-

карда в кислороде. КРК рассчитывается как отношение максимального кровотока после индуцированной гиперемии к абсолютному кровотоку миокарда в состоянии покоя [20]. КРК можно определить методом термодилуции с использованием датчика температуры и давления (например, Pressurewire, Abbott, США) или с помощью доплеровского проводника (например, Combwire, Philips, Нидерланды). Нормальным считается значение  $KPK > 2,5$ . Значение  $KPK < 2$ , свидетельствует о нарушении вазодилатирующей способности. При этом показатель КРК в диапазоне от 2 до 2,5 имеет пограничную значимость [21].

ИМР представляет собой минимально достижимое микрососудистое сопротивление исследуемой КА, который напрямую коррелирует со степенью микроциркуляторной дисфункции. ИМР рассчитывается по формуле:

$$Pd \times Tmn.Hyp$$

где Pd – среднее давление в дистальном сегменте КА, Tmn. Нур – среднее время прохождения физиологического раствора по КА.

Для расчета Tmn. Нур. используется шприц объемом 3 мл, которым болюсно трехкратно в КА вводится физиологический раствор. При этом графически записывается среднее время прохождения физиологического раствора по КА. Современное программное обеспечение (например, Coroventis Research AB, Швеция) позволяет рассчитывать ИМР автоматически. Нормальным считается значение ИМР  $< 25$  [22].

### Функциональная дисрегуляция артериол

В основе функциональной дисрегуляции артериол лежит эндотелиальная дисфункция. Эндотелий активно участвует в регуляции сосудистого тонуса за счет выработки вазоактивных веществ, таких как оксид азота (NO), эндотелиальный гиперполяризующий фактор релаксации, простагландин. В норме высвобождение NO происходит в ответ на физическую нагрузку или фармакологическое воздействие АЦХ, которые приводят к вазодилатации и увеличению перфузии миокарда [23].

При эндотелиальной дисфункции вазодилатирующего ответа на введение АЦХ не происходит, так как выработка NO недостаточна. При этом происходит парадоксальное сужение микроциркуляторного русла вследствие прямой стимуляции мускариновых рецепторов гладкомышечных клеток [24]. При нарушенной функции эндотелия высвобождаются сосудосуживающие вещества (эндотелин, простагландин, тромбоксан), тем самым изменяется вазомоторный ответ от дилатации к констрикции, что ведет к снижению кровотока [25]. При функциональной дисрегуляции артериол определяется снижение сосудистого тонуса как в покое, так и при нагрузке [16].

Эндотелиальная дисфункция является предшественником развития атеросклероза и ассоциируется с рядом факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие эндотелиальной дисфункции ассоциируется с накоплением в сосудистой стенке липидных пятен, формированием некротического ядра в уже сформировавшихся атеросклеротических бляшках, а также увеличением риска разрыва АСБ [26]. Это в свою очередь обуславливает важность своевременной диагностики функциональной дисрегуляции артериол как патогенетического эндотипа микрососудистой стенокардии.

### Инвазивная диагностика

Для выявления функциональной дисрегуляции артериол качественной диагностической методикой является проба с АЦХ. При этом используются внутриапериальное введение АЦХ в одну из крупных эпикардиальных КА (чаще всего в переднюю нисходящую артерию) через микрокатетер. Микрососудистый спазм определяется при появлении стенокардии, ишемических изменений на ЭКГ в ответ на введение АЦХ, при отсутствии спазма эпикардиальных артерий [1, 27].

Основными гемодинамическими параметрами при функциональной дисрегуляции артериол являются снижение КРК и нормальное значение ИМР (рис. 2).

На рисунке 2 представлены 3 случая с аналогичными исходными ангиограммами, демонстрирующими отсутствие стенозированных изменений в КА. На синем рисунке представлен типичный случай ВСС с нормальной микрососудистой функцией. Пациент принимал бета-блокаторы, которые были заменены блокаторами кальциевых каналов с рекомендацией отказа от курения. На оранжевом рисунке доказана микроваскулярная дисфункция без ВСС. Отмечаются нарушения как ИМР, так и КРК. Пациенту рекомендовано прекращение приема нитратов длительного действия с повышением дозы бета-адреноблокаторов. На последнем рисунке зеленого цвета у больного отмечаются симптомы стенокардии, при этом дисфункции коронарного русла не выявлено. Больному выставлен диагноз «некардиальная боль в грудной клетке», отменены антиангинальные препараты. (Адаптировано из: T.J. Ford и соавт. The CorMicA Trial).

### Неинвазивная диагностика

У пациентов с клиническими проявлениями стенокардии при отсутствии гемодинамически значимых стенозов эпикардиальных артерий МСС можно диагностировать с использованием неинвазивных методик. Ниже приведен их краткий обзор.

### Трансторакальная доплер-эхокардиография (ТТДЭхоКГ)

Визуализация при ТТДЭхоКГ эпикардиальных КА позволяет оценить КРК. Этот метод основан на определении пиковой диастолической скорости кровотока в покое, а также на пике гиперемии с использованием дипиридамола в дозировке 0,84 мг/кг в течение 6 мин (либо аденозина 0,14 мг/кг в минуту). Скорость коронарного кровотока (СКК) измеряется с помощью импульсно-волновой доплер-эхокардиографии. Оценку СКК проводят в диастолу для достижения максимального коронарного кровотока, а также для предотвращения артефактов при систолическом движении сердца. Чаще всего проводят оценку дистальной трети передней нисходящей артерии из-за ее близкого анатомического расположения к грудной стенке. Для лучшей визуализации целевой артерии могут применяться эхоконтрастные препараты. Как и при инвазивной оценке, значение  $KPK < 2$  считается патологическим. Преимуществом метода является неинвазивный характер вмешательства, его доступность и низкая цена. Наиболее важным ограничением данной процедуры является необходимость в качественном обучении даже опытных специалистов по эхокардиографии для получения надежных результатов. Также качество исследования снижается у пациентов с ожирением [20, 28–30].



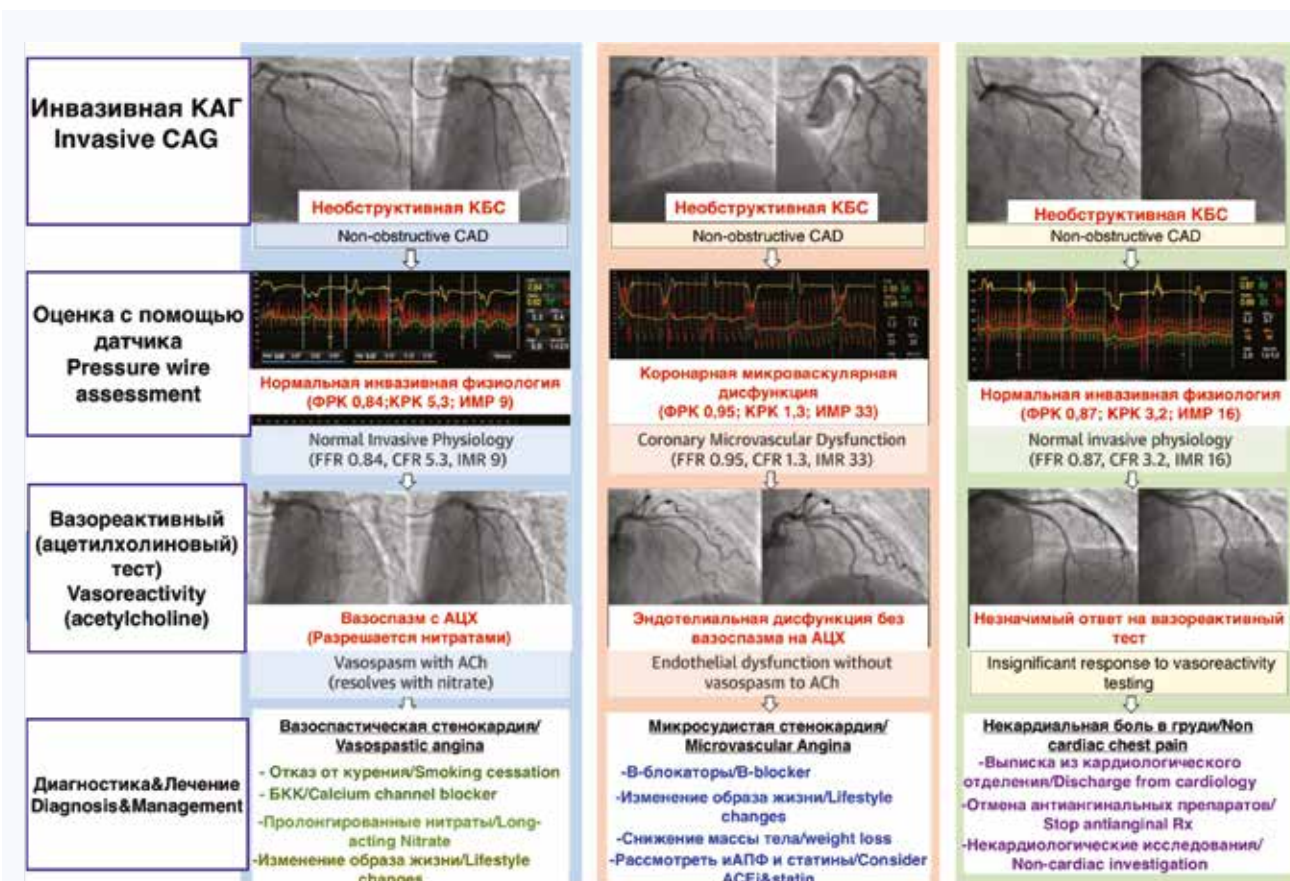


Рис. 2. Стратифицированная медикаментозная терапия под контролем интервенционной диагностической процедуры у пациентов со стенокардией без обструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий

Примечание: КАГ – коронароангиография, КБС – коронарная болезнь сердца, ВСС – вазоспастическая стенокардия, ИМР – индекс микроциркуляторной резистентности, КРК – коронарный резерв кровотока, ФРК – фракционный резерв кровотока, АЦХ – ацетилхолин, БКК – блокаторы кальциевых каналов.

Fig. 2. Stratified medical therapy guided by an interventional diagnostic procedure in patients with angina but no obstructive CAD

Note: CAG – coronary angiography, CAD – coronary artery disease, VSA – vasospastic angina, IMR – index of microcirculatory resistance, CFR – coronary flow reserve, FFR – fractional flow reserve, Ach – acetylcholine, CCB – calcium channel blockers.

## Магнитно-резонансная томография сердца (МРТ)

МРТ сердца позволяет визуализировать области микрососудистой обструкции после введения парамагнитного контрастного вещества, такого как гадолиний. Изображения получают в покое и после введения гиперемических агентов. В норме происходит равномерное усиление интенсивности сигнала в миокарде, а затем его вымывание. Задержка сигнала и постоянные гипоинтенсивные области свидетельствуют о снижении перфузии миокарда. В исследовании R. Indorkar и соавт. было продемонстрировано, что позднее усиление интенсивности гадолинием на МРТ коррелирует с более высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти [31, 32].

## Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) в диагностике МСС

ПЭТ является золотым стандартом неинвазивной диагностики коронарной микрососудистой дисфункции. Этот метод основан на количественном определении миокардиального кровотока (измеряется в мл/мин  $g^{-1}$  миокарда) и КРК с использованием введенных пациенту радиофарм-

препаратов ( $^{82}Ru$ ,  $^{13}N$ -аммиаком,  $^{15}O$ -водой) в покое и при фармакологически-индуцированной гиперемии. Нормальная перфузия миокарда в состоянии покоя и нагрузки (гомогенное поглощение радиофармпрепарата) и регионарная активность стенки левого желудочка, но сниженный миокардиальный кровоток и/или КРК могут свидетельствовать о микрососудистой дисфункции [32–34].

С появлением новых гамма-томографических камер, оснащенных полупроводниковыми высокочувствительными детекторами на основе кадмий-цинк-теллура (Cadmium-Zinc-Telluride, CZT), стало возможным количественно определить миокардиальный кровоток в покое и во время гиперемии, а также их отношение – КРК [35–37].

Использование неинвазивных методик не позволяет рассчитать ИМР, поэтому эти методы имеют ограничение в определении эндотипа микрососудистой стенокардии.

*Лечение пациентов с клиническими проявлениями стенокардии без обструктивного поражения эпикардиальных коронарных артерий*

Лечение пациентов с ВСС, в первую очередь, должно быть направлено на его патогенетический механизм. Препаратами выбора являются блокаторы кальциевых

каналов и нитраты длительного действия. Важным в лечении ВСС является отказ от курения и модификация образа жизни [7, 38, 39].

Лечение МСС должно проводиться в соответствии с определенным эндотипом. При структурном ремоделировании коронарного микроциркуляторного русла (КРК < 2 или ИМР > 25) в лечении должны присутствовать бета-блокаторы, статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Также пациентам рекомендована модификация образа жизни с акцентом на снижение массы тела [20, 40].

При втором типе МСС, когда имеет место функциональная дисрегуляция артериол, терапия аналогична таковой при ВСС. Кроме того, необходимо учитывать, что эти пациенты имеют очень высокий риск развития коронарного атеросклероза, а при наличии гемодинамически незначимых стенозов высокую вероятность формирования некротического ядра и повышенный риск развития фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки [20].

В рандомизированном клиническом исследовании CorMicA, представленном в 2018 г., было показано, что целевое лечение МСС под контролем внутрикоронарного тестирования (КРК, ИМР, ацетилхолиновая проба) ассоциировалось с лучшими результатами в сравнении со стандартной терапией (см. рис. 2). При этом у пациентов в группе сравнения использовалась имитация внутрикоронарного тестирования. Таким образом, выявлено, что стратифицированная медикаментозная терапия приводит к значительному снижению стенокардии и улучшению качества жизни у больных через 1 год [1, 5].

### Нерешенные вопросы

Использование неинвазивных методик позволяет диагностировать наличие микрососудистых нарушений у пациентов с клиническими проявлениями стенокардии без гемодинамически значимого поражения эпикардиальных КА. Однако эти методики не позволяют выявить эндотип МСС. Для определения эндотипа МСС необходимо проведение инвазивной диагностики. В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют датчики и программное обеспечение, позволяющие провести такую диагностику. Ситуация осложняется тем, что АЦХ и эргоновин также не имеют регистрации как лекарственные средства. Таким образом, проведение классических провокационных проб на выявление вазоспастической формы стенокардии также становится невозможным. Все это диктует необходимость разработки отечественных подходов к определению патогенетических механизмов развития ИБС у пациентов без обструктивного атеросклеротического поражения КА.

### Заключение

Большинство пациентов с клиническими проявлениями стенокардии без гемодинамически значимого поражения КА имеют вазоспастическую, либо микрососудистую формы стенокардии. Использование неинвазивных методов диагностики позволяет диагностировать МСС, однако не дает возможности определить ее эндотип. Инвазивные функциональные тесты наиболее точно позволяют определить патогенез возникновения стенокардии при отсутствии обструктивного атеросклеротического поражения. Это, в свою очередь, позволяет по-новому взглянуть на вопросы дифференциальной диагностики и подобрать оптимальную медикаментозную терапию.

### Литература / References

1. Ford T.J., Stanley B., Good R., Rocchiccioli P., McEntegart M., Watkins S. et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(23, Part A):2841–2855. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.006.
2. Алексан Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение сердца и сосудов в Российской Федерации – 2020 год. *Эндоваскулярная хирургия*. 2021; спец. вып.(8):S5–S248.
3. [Alekyan B.G., Grigoryan A.M., Staferov A.V., Karapetyan N.G. X-ray endovascular diagnostic and treatment of the heart and blood vessels in the Russian Federation. *Endovascular surgery*. 2020;special issue(8):S5–S248. (In Russ.)]. DOI: 10.24183/2409-4080-2021-8S-S5-S248.
4. Сумин А. Н. Проблема интактных коронарных артерий еще остается или близка к решению? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(2):4139.
5. [Sumin A.N. Is the problem of intact coronary arteries still or is it close to solving? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(2):4139. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4139.
6. 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.* 2020;41(3):407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
7. Ford T.J., Stanley B., Sidik N., Good R., Rocchiccioli P., McEntegart M. et al. 1-Year Outcomes of Angina Management Guided by Invasive Coronary Function Testing (CorMicA). *JACC Cardiovasc. Interv.* 2020;13(1):33–45. DOI: 10.1016/j.jcin.2019.11.001.
8. Beltrame J.F., Crea F., Kaski J.C., Ogawa H., Ong P., Sechtem U. et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur. Heart J.* 2017;38(33):2565–2568. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv351.
9. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). *Circ. J.* 2014;78(11):2779–2801. DOI: 10.1253/circj.cj-66-0098.
10. Sueda S., Kohno H., Ochi T., Uraoka T., Tsunemitsu K. Overview of the pharmacological spasm provocation test: Comparisons between acetylcholine and ergonovine. *J. Cardiol.* 2017;69(1):57–65. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.09.012.
11. Sueda S., Sakae T. Intracoronary acetylcholine testing among 746 consecutive Japanese patients with angina-like chest pain and unobstructed coronary artery disease. *European Heart Journal Open*. 2022;2(1):oeab012. DOI: 10.1093/ehjopen/oeab012.
12. Hoshino M., Yonetsu T., Mizukami A., Matsuda Y., Yoshioka K., Sudo Y. et al. Moderate vasomotor response to acetylcholine provocation test as an indicator of long-term prognosis. *Heart Vessels*. 2016;31(12):1943–1949. DOI: 10.1007/s00380-016-0827-9.
13. Обединский А.А., Бугуров С.В., Крестьянинов О.В., Нарышкин И.А., Зубарев Д.Д., Гражданкин И.О. и др. Современные возможности диагностики вазоспастической стенокардии: провокационное интракоронарное тестирование. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21(1):98–103.
14. [Obedinskiy A.A., Bugurov S.V., Krestyaninov O.V., Naryshkin I.A., Zubarev D.D., Grazhdankin I.O. et al. Modern diagnostic capabilities for vasospastic angina diagnostics (intracoronary provocative testing). *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2017;21(1):98–103. (In Russ.)]. DOI: 10.21688/1681-3472-2017-1-98-103.
15. Padro T., Manfrini O., Bugiardini R., Canty J., Cenko E., De Luca G. et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on “coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease”. *Cardiovasc. Res.* 2020;116(4):741–755. DOI: 10.1093/cvr/cvaa003.
16. Ong P., Camici P.G., Beltrame J.F., Crea F., Shimokawa H., Sechtem U. et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int. J. Cardiol.* 2018;250:16–20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.08.068.
17. Konst R.E., Meeder J.G., Wittekoek M.E., Maas A.H.E.M., Appel-

- man Y., Piek J.J. et al. Ischaemia with no obstructive coronary arteries. *Neth. Heart J.* 2020(Suppl. 1):66–72. DOI: 10.1007/s12471-020-01451-9.
15. Jansen T.P.J., Konst R.E., Elias-Smale S.E., van den Oord S.C., Ong P., de Vos A.M.J. et al. Assessing Microvascular Dysfunction in Angina With Unobstructed Coronary Arteries: JACC Review Topic of the Week. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;78(14):1471–1479. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.08.028.
  16. De Silva R., Cheng K. Microvascular angina: quo tendimus? *Eur. Heart J.* 2021;42(44):4601–4604. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab534.
  17. McCallinhardt P.E., Scandling B.W., Trask A.J.. Coronary remodeling and biomechanics: Are we going with the flow in 2020? *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2021;320(2):H584–H592. DOI: 10.1152/ajpheart.00634.2020.
  18. McCallinhardt P.E., Sunyecz I.L., Trask A.J. Coronary Microvascular Remodeling in Type 2 Diabetes: Synonymous With Early Aging? *Front. Physiol.* 2018;9:1463. DOI: 10.3389/fphys.2018.01463.
  19. Crea F., Montone R.A., Rinaldi R. Pathophysiology of Coronary Microvascular Dysfunction. *Circ. J.* 2021;2022;86(9):1319–1328. DOI: 10.1253/circj.CJ-21-0848.
  20. Vancheri F., Longo G., Vancheri S., Henein M. Coronary Microvascular Dysfunction. *J. Clin. Med.* 2020;9(9):2880. DOI: 10.3390/jcm9092880.
  21. Masi S., Rizzoni D., Taddei S., Widmer R.J., Montezano A.C., Lüscher T.F. et al. Assessment and pathophysiology of microvascular disease: recent progress and clinical implications. *Eur. Heart J.* 2021;42(26):2590–2604. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa857.
  22. Ada C., Yong A. Assessment of the coronary microcirculation in the cardiac catheterisation laboratory. *Vessel Plus.* 2021;5:1–13. DOI: 10.20517/2574-1209.2021.51.
  23. Czirák A., Lenkey Z., Sulyok E., Szokodi I., Koller A. L. Arginine-Nitric Oxide-Asymmetric Dimethylarginine Pathway and the Coronary Circulation: Translation of Basic Science Results to Clinical Practice. *Front. Pharmacol.* 2020;11:569914. DOI: 10.3389/fphar.2020.569914.
  24. Gutiérrez E., Flammer A.J., Lerman L.O., Elizaga J., Lerman A., Fernández-Avilés F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2013;34(41):3175–3181. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs351.
  25. 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;72(21):2625–2641. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.042.
  26. Xu S., Ilyas I., Little P.J., Li H., Kamato D., Zheng X. et al. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacol. Rev.* 2021;73(3):924–967. DOI: 10.1124/pharmrev.120.000096.
  27. Gutiérrez E., Gómez-Lara J., Escaned J., Cruz I., Ojeda S., Romaguera R. Assessment of the endothelial function and spasm provocation test performed by intracoronary infusion of acetylcholine. Technical report from the ACl-SEC. *REC Interv. Cardiol.* 2021;3(4):286–296. DOI: 10.24875/RECICE.M21000215.
  28. Schroder J., Prescott E. Doppler Echocardiography Assessment of Coronary Microvascular Function in Patients With Angina and No Obstructive Coronary Artery Disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:723542. DOI: 10.3389/fcvm.2021.723542.
  29. Camici P.G., D'Amati G., Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015;12(1):48–62. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.160.
  30. Carbone A., D'Andrea A., Sperlongano S., Tagliamonte E., Mandoli G.E., Santoro C. et al. Echocardiography study group of the Italian Society of Cardiology. Echocardiographic assessment of coronary microvascular dysfunction: Basic concepts, technical aspects, and clinical settings. *Echocardiography.* 2021;38(6):993–1001. DOI: 10.1111/echo.15059.
  31. Indorkar R., Kwong R.Y., Romano S., White B.E., Chia R.C., Trybula M. et al. Global Coronary Flow Reserve Measured During Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging Is an Independent Predictor of Adverse Cardiovascular Events. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2019;12(8, Part 2):1686–1695. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.08.018.
  32. Schindler T.H., Dilsizian V. Coronary Microvascular Dysfunction: Clinical Considerations and Noninvasive Diagnosis. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2020;13(1, Part 1):140–155. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.11.036.
  33. Schindler T.H. Myocardial blood flow: Putting it into clinical perspective. *J. Nucl. Cardiol.* 2016;23(5):1056–1071. DOI: 10.1007/s12350-015-0372-4.
  34. Сумин А.Н., Корок Е.В., Короткевич А.А., Качурина Е.Н., Коков А.Н., Барбараш О.Л. Сложности диагностики обструктивных поражений коронарных артерий при стабильной ишемической болезни сердца и возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Кардиология.* 2019;59(1):28–35. [Sumin A.N., Korok E.V., Korotkevitch A.A., Kachurina E.N., Kokov A.N., Barbarash O.L. Difficulties of Diagnostics of Obstructive Coronary Artery Lesions in Patients with Stable Ischemic Heart Disease and Possibilities of Single-Photon Emission Computed Tomography. *Kardiologiya.* 2019;59(1):28–35. (In Russ.).] DOI: 10.18087/cardio.2019.1.10226.
  35. Мальцева А.Н., Мочула А.В., Копьева К.В., Гракова Е.В., Завадовский К.В. Радионуклидные методы исследования в диагностике микровазкулярной дисфункции при необструктивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(12):4746. [Maltseva A.N., Mochula A.V., Kopyeva K.V., Grakova E.V., Zavadovsky K.V. Radionuclide imaging methods in the diagnosis of microvascular dysfunction in non-obstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(12):4746. (In Russ.).] DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4746.
  36. Минин С.М., Завадовский К.В., Никитин Н.А., Мочула А.В., Романов А.Б. Современные возможности кардиовизуализации с использованием гамма-камер, оснащенных CZT-детекторами. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2020;24(3):11–22. [Minin S.M., Zavadovsky K.V., Nikitin N.A., Mochula A.V., Romanov A.B. Modern possibilities of cardiovascular imaging using gamma cameras with cadmium–zinc–telluride-detectors. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya =Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2020;24(3):11–22. (In Russ.).] DOI: 10.21688/1681-3472-2020-3-11-22.
  37. Zavadovsky K.V., Mochula A.V., Boshchenko A.A., Vrublevsky A.V., Baev A.E., Krylov A.L. et al. Absolute myocardial blood flows derived by dynamic CZT scan vs invasive fractional flow reserve: Correlation and accuracy. *J. Nucl. Cardiol.* 2021;28(1):249–259. DOI: 10.1007/s12350-019-01678-z.
  38. Kim S.E., Jo S.H., Han S.H., Lee K.Y., Her S.H., Lee M.H. et al. Comparison of calcium-channel blockers for long-term clinical outcomes in patients with vasospastic angina. *Korean J. Intern. Med.* 2020;36(1):124–134. DOI: 10.3904/kjim.2019.308.
  39. Kosugi M., Nakagomi A., Shibui T., Katsuhito K., Kusama Y., Atarashi H. et al. Effect of long-term nitrate treatment on cardiac events in patients with vasospastic angina. *Circ. J.* 2011;75(9):2196–205. DOI: 10.1253/circj.cj-11-0056.
  40. Bairey Merz C.N., Pepine C.J., Shimokawa H., Berry C. Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovasc. Res.* 2020;116(4):856–870. DOI: 10.1093/cvr/cvaa006.

## Информация о вкладе авторов

Утегенов Р.Б., Бессонов И.С. — концепция и дизайн, сбор данных, написание статьи, исправление статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Авторы ответственны за все аспекты работы.

## Сведения об авторах

Утегенов Руслан Булатович, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, младший научный сотрудник, Тюменский кардио-

## Information on author contributions

Utegenov R.B., Bessonov I.S. — study concept and design, data analysis, drafting the manuscript, article correction, approval of the final version of the article.

The authors are responsible for all aspects of the work.


## Information about the authors

Ruslan B. Utegenov, Surgeon, Department of Interventional Radiology Diagnostics and Treatment, Junior Research Scientific Tyumen Cardiology

логический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8619-6478.

E-mail: [ruslanutegenov8776@gmail.com](mailto:ruslanutegenov8776@gmail.com).


**Бессонов Иван Сергеевич**, канд. мед. наук, заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-0578-5962.

 **Утегенов Руслан Булатович**, e-mail: [ruslanutegenov8776@gmail.com](mailto:ruslanutegenov8776@gmail.com).

Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-8619-6478.

E-mail: [ruslanutegenov8776@gmail.com](mailto:ruslanutegenov8776@gmail.com).

**Ivan S. Bessonov**, Cand. Sci. (Med.), Head, Interventional Cardiology Laboratory, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-0578-5962.

 **Ruslan B. Utegenov**, e-mail: [ruslanutegenov8776@gmail.com](mailto:ruslanutegenov8776@gmail.com).

Received July 5, 2022

Поступила 05.07.2022