requirements of management. *American Family Physician*. 1999;60(6):1727-34.

7. Kinch JW, Ryan TJ. Right ventricular infarction. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(17):1211-7. DOI:10.1056/NEJM199404283301707

8. Zehender M, Kasper W, Kauder E, Schönthaler M, Geibel A, Olschewski M, Just H. Right ventricular infarction is an independent predictor of prognosis after acute inferior myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 1993; 328-981-988. DOI:10.1056/NEJM199304083281401

9. Mehta SR, Eikelboom JW, Natarajan MK, Diaz R, Yi C, Gibbons RJ, Yusuf S. Impact of right ventricular involvement on mortality and morbidity in patients with inferior myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(1):37-43.

10. Dell'Italia LJ, Lembo NJ, Starling MR, Crawford MH, Simmons RS, Lasher JC, Blumhardt R, Lancaster J, O'Rourke RA. Hemodynamically important right ventricular infarction: follow-up evaluation of right ventricular systolic function at rest and during exercise with radionuclide ventriculography and respiratory gas exchange. *Circulation*. 1987;75(5):996-1003.

11. Jugdutt BI, Sussex BA, Sivaram CA, Rossall RE. Right ventricular infarction: two-dimensional echocardiographic evaluation. *American Heart Journal*. 1984;107(3):505-18.

12. Yasuda T, Okada RD, Leinbach RC, Gold HK, Phillips H, McKusick KA, Glover DK, Boucher CA, Strauss HW. Serial evaluation of right ventricular dysfunction associated with acute inferior myocardial infarction. *American Heart Journal*. 1990;119(4):816-22.

Сведения об авторах

Скородумова Елизавета Геннальевна, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-

исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», адрес: Российская Федерация, 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская г. 3; тел.: +7(921)3396760; e-mail: lisavetta91@mail.ru

Костенко Виктор Авенирович, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», адрес: Российская Федерация, 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская г. 3; тел.: +7(921)9456921; e-mail: vic2012tor@gmail.com

Скородумова Елена Андреевна, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», адрес: Российская Федерация, 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская г. 3; тел.: +7(921)3276510; e-mail: elskor@mail.ru

Сиверина Анна Викторовна, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», адрес: Российская Федерация, 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская г. 3; тел.: +7(911)7100152; e-mail: Gudkovanna_09@mail.ru

Information about the authors

Skorodumova Elizaveta Gennadievna, MD. GBU «Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Care II Janelidze», St. Petersburg, 192242, Russian Federation Address: Budapeshtskaya Street 3St-Petersburg, Russian Federation, 192242; Phone: +7(921)3396760; e-mail: lisavetta91@mail.ru

Kostenko Viktor Avenirovich, MD, PhD. GBU «Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Care II Janelidze», St. Petersburg, 192242, Russian Federation Address: Budapeshtskaya Street 3St-Petersburg, Russian Federation, 192242; Phone: +7(921)9456921; e-mail: vic2012tor@gmail.com

Skorodumova Elena Andreevna, MD, PhD. GBU «Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Care II Janelidze», St. Petersburg, 192242, Russian Federation Address: Budapeshtskaya Street 3 St-Petersburg, Russian Federation, 192242; Phone: +7(921)3276510; e-mail: elskor@mail.ru

Siverina Anna Viktorovna MD, GBU «Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Care II Janelidze», St. Petersburg, 192242, Russian Federation Address: Budapeshtskaya Street 3St-Petersburg, Russian Federation, 192242; Phone: +7(911)7100152; e-mail: Gudkovanna_09@mail.ru

Поступила 15.03.2017 г.

Принята к печати 11.08.2017 г.

Лекции

© ПЕТРОВА В. Б., ЗАХАРОВА О. В., БОЛДУЕВА С. А.

УДК 616.127-005.4-07 / 08

DOI: 10.20333/2500136-2017-4-96-105

МИКРОСОСУДИСТАЯ СТЕНОКАРДИЯ: ИЗВЕСТНОЕ О НЕИЗВЕСТНОМ

В. Б. Петрова, О. В. Захарова, С. А. Болдуева

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург 191015, Российская Федерация

Резюме. Микрососудистая стенокардия определяется при наличии ангинозных болей, положительного стресс-теста и интактных коронарных артерий, что наблюдается примерно у 20-30 % пациентов со стенокардией, перенесших коронарную ангиографию. Распространенность данного заболевания значительно выше у женщин по сравнению с мужчинами. Микрососудистая стенокардия представляет собой гетерогенную форму ишемической болезни сердца, как клинически, так и патофизиологически, охватывающая различные патогенетические механизмы. Несмотря на полувековую историю изучения данного заболевания, остается много нерешенных вопросов, касающихся ведения пациентов с микрососудистой стенокардией. В статье рассматриваются современные представления о патогенезе, клиническом течении, диагностике и лечении микрососудистой стенокардии.

Ключевые слова: микрососудистая стенокардия, кардиальный синдром X, патогенез, диагностика, лечение.

Для цитирования: Петрова ВБ, Захарова ОВ, Болдуева СА. Микрососудистая стенокардия: известное о неизвестном. Сибирское медицинское обозрение. 2017;(4): 96-105. DOI: 10.20333/2500136-2017-4-96-105

MICROVASCULAR STENOCARDIA: KNOWN ABOUT UNKNOWN

V. B. Petrova, O. V. Zaharova, S. A. Boldueva

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St.-Petersburg 191015, Russian Federation

Abstract. *Microvascular stenocardia is determined in the presence of anginal pain, a positive stress-test and intact coronary arteries, which is observed in approximately 20-30 % of patients with stenocardia after coronary angiography. The prevalence of this disease is much higher in women than in men. Microvascular stenocardia is a heterogeneous form of ischemic heart disease, both clinically and pathophysiologically, covered various pathogenetic mechanisms. Despite of a half-century history of studying this disease, there are many unresolved issues, concerning the treatment of patients with microvascular stenocardia. The article deals with modern concepts of pathogenesis, clinical course, diagnosis and treatment of microvascular stenocardia.*

Key words: *microvascular stenocardia, cardiac syndrome X, pathogenesis, diagnosis, treatment.*

Citation: Petrova VB, Zaharova OV, Boldueva SA. Microvascular stenocardia: known about unknown. *Siberian Medical Review.* 2017;(4): 96-105. DOI: 10.20333/2500136-2017-4-96-105

Микрососудистая стенокардия (МСС) представляет собой одну из форм хронической ишемической болезни сердца (ИБС) (вариант стабильной стенокардии) [1]. В настоящее время выделяют первичную МСС (ранее в литературе часто для данной патологии использовался термин «кардиальный синдром Х») и вторичную МСС, развивающуюся на фоне имеющихся заболеваний сердца, таких как: гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный стеноз, сахарный диабет, васкулиты и т.д. При этом, в каждом конкретном случае имеется специфический механизм, приводящий к ишемии миокарда, но не связанный с первичной патологией микрососудистого русла сердца. Далее речь пойдет об особенностях клинической картины, диагностики и лечения именно первичной МСС.

Современное определение первичной МСС включает следующие характеристики: ангинозные боли, положительный тест с физической нагрузкой, интактные коронарные артерии по данным коронарной ангиографии, микроваскулярная дисфункция и нарушение коронарного резерва, доказанные современными методами диагностики [2].

Эпидемиология МСС

По данным литературы, ежегодно у 30-50 % женщин и 10-20 % мужчин при выполнении диагностической коронарографии в связи с жалобами на боли в грудной клетке, выявляются ангиографически неизмененные или малоизмененные коронарные артерии [3].

Однако далеко не у всех этих пациентов имеет место первичная МСС. В клинической практике в настоящее время наблюдается гипердиагностика данного заболевания, связанная с трудностями подтверждения микроваскулярной дисфункции и нарушений коронарного резерва на уровне микроциркуляции [4, 5]. Учитывая отсутствие эпидемиологических регистров МСС, вопрос об истинной распространенности данного заболевания остается открытым.

Как правило, больные с первичной МСС моложе, чем пациенты с классической стенокардией, вследствие атеросклероза коронарных артерий, и их средний возраст составляет 49 ± 9 лет [2, 6, 7].

Если рассматривать гендерный состав, то значительно чаще МСС болеют женщины, особенно находящиеся в перименопаузе [2, 8].

Этиология и патогенез МСС

Основной темой для дискуссий в настоящее время является вопрос о механизмах микрососудистой стенокардии (МСС),

ранее описываемой как кардиальный синдром Х. Несмотря на появившееся в последние годы большое количество обзоров литературы и метаанализов, посвященных данной проблеме, среди исследователей не существует единого мнения относительно понимания патогенеза МСС.

В настоящее время можно выделить две основные теории патогенеза МСС: ишемическая (ишемия миокарда вследствие эндотелиальной дисфункции микрососудов) и неишемическая (нарушения болевой чувствительности), но не одна из них не может полностью объяснить патогенез заболевания.

Сторонники ишемической теории называют ведущей причиной микроваскулярных изменений при МСС эндотелиальную дисфункцию коронарных микрососудов (преартериол и артериол), которая характеризуется нарушением процесса вазодилатации и снижением, вследствие этого, коронарного резерва, что подтверждено многочисленными исследованиями, выявившими сниженный резерв коронарного кровотока в ответ на стимуляцию предсердий, а также внутрикoronарное введение дипиридамола, аденозина и ацетилхолина [9, 10]. По данным литературы, у пациентов с МСС выявляются генерализованные нарушения как эндотелийзависимой [4], так и эндотелийнезависимой вазодилатации коронарных микрососудов [11].

Причины, вызывающие эндотелиальную дисфункцию у больных с МСС разнообразны: нарушение функции эндотелиоцитов и их апоптоза, хронический воспалительный процесс, сопровождающийся повышением маркеров воспаления (С-реактивного белка, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли - альфа), усиление процессов свободного окисления, что связано с антиоксидантной недостаточностью [12], усиленная агрегация тромбоцитов и эритроцитов, изменение вегетативной регуляции тонуса артерий, и другие [13, 14]. Существуют данные, что снижение коронарного резерва при МСС происходит не только по причине нарушения вазодилатации микрососудистого звена, но и вследствие микроспазмов, возникающих из-за повышенной чувствительности преартериол и артериол к сосудосуживающим стимулам [15]. Нарушения эндотелийзависимой вазодилатации связаны с дисбалансом вазоактивных факторов: снижением уровня оксида азота (вазодилатора) и повышением уровня эндотелина-1 (вазоконстриктора) [16]. Такие часто встречающиеся при МСС факторы, как гипозестрогения [17], дислипидемия [18], артериальная гипертензия, гипергомоцистемия, гипе-

ринсулинемия, [19] также могут играть роль в формировании эндотелиальной дисфункции.

Таким образом, причины эндотелиальной дисфункции при МСС разнообразны, а их вклад в развитие заболевания может быть различным в каждой конкретной клинической ситуации.

Сторонники неишемической теории развития МСС выделяют несколько возможных причин нарушения перцепции боли. Некоторые авторы связывают данные нарушения с изменениями внутрисердечной иннервации и чувствительности. Об этом свидетельствуют обнаруженные при МСС изменения структуры афферентных кардиальных адренергических нервных волокон [20], нарушения захвата, хранения и выведения нейромедиаторов, связанные с неравномерностью распределения адренергических рецепторов в миокарде [6, 21]. Вместе с тем повышенная адренергическая активность вследствие вегетативного дисбаланса может изменять порог болевой чувствительности при данной патологии [22].

Другие авторы приводят доказательства нарушения периферической болевой чувствительности и снижения болевого порога при МСС, полученные во время периферической электрической и тепловой кожной стимуляции [22, 23]. Вместе с тем другие исследователи с этим не согласны [24].

Однако существует точка зрения, что при МСС есть нарушения кортикального восприятия боли, то есть изменения на центральном уровне. Так, S. D. Rosen et al. обнаружили у больных с МСС при добутаминовом стресс-тесте избирательное увеличение регионального мозгового кровотока в области островка (insula), который залегает в глубоких отделах Sylvianовой борозды (right anterior insular cortex). Вместе с тем у пациентов контрольных групп (больные ИБС на фоне атеросклероза коронарных артерий и здоровые добровольцы) такое изменение мозгового кровотока в области островковой доли головного мозга не отмечалось. S. D. Rosen et al. предположили, что у пациентов с МСС вследствие адренергического дисбаланса имеется усиленная кардиальная афферентная стимуляция и нерегулируемая передача ноцицептивных стимулов к коре головного мозга, что обусловлено неэффективной работой «ворот таламуса». Таким образом, афферентные кардиальные импульсы при МСС должным образом не блокируются на субкортикальном уровне при прохождении к центрам чувствительности головного, вследствие чего импульсы от сердца нормального порога, воспринимаются как избыточные [25].

Вместе с тем выявленные при МСС высокие уровни эндотелина [17] и серотонина [26, 27] также могут объяснять повышенную болевую чувствительность. По нашим данным, у больных с МСС повышение уровня эндотелина-1 в сыворотке периферической крови в среднем до $2,9 \pm 0,82$ фмоль/л у пациентов с МСС стойко ассоциировалось со снижением болевого порога [22]. Необходимо отметить, что полученные нами данные подтверждаются другими исследованиями.

Интересно, что в настоящее время существуют обнадеживающие данные, которые позволяют объединить ишемическую и неишемическую теории патогенеза [6, 16, 22]. Несколько авторов приводят доказательства, что при МСС наряду с микроваскулярными нарушениями имеются нарушения восприятия боли, которые связаны с измененным психологическим статусом у пациентов с МСС, а именно с пре-

обладанием тревожных расстройств, а также с вегетативным дисбалансом - повышенной адренергической активностью. В свою очередь тревожные расстройства и вегетативный дисбаланс, а также ноцицептивные нарушения способствуют развитию микроваскулярной дисфункции. В результате, при МСС формируется порочный круг (рис.1), при котором один и тот же фактор может выступать и как причина и как следствие различных механизмов патологического процесса.

Рисунок 1. Патогенез микрососудистой стенокардии [22].

Обозначения: МВКД- микроваскулярная коронарная эндотелиальная дисфункция; НПБ- нарушения перцепции боли; МСС- микрососудистая стенокардия(первичная); *Эндотелин и др. - медиаторы (эндотелин-1, аденозин, серотонин, кинины и другие)

Прогноз

По результатам крупного международного исследования здоровья женщин WISE, проведенного с 2006 по 2009 гг., у пациенток с болями в грудной клетке без признаков атеросклеротического поражения коронарных артерий в 2 раза чаще выявлялись сердечно-сосудистые события, включая нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, хроническую сердечную недостаточность и сердечно-сосудистую смерть [28].

По данным исследования S. D. Rosen et al. у 1-3% пациентов с КСХ было диагностировано развитие острого инфаркта миокарда [29]. Интересно, что выраженность эндотелийзависимой дисфункции у пациентов с МСС напрямую связана с неблагоприятным течением заболевания. В то же время P. Lamendola et al. наблюдали 155 больных с МСС в течение 137 ± 78 месяцев от появления первых симптомов. По их данным ни один пациент не умер от сердечно-сосудистых катастроф, возникновения других причин также не отмечалось, однако 89 (58 %) пациентов в связи с рецидивирующим болевым синдромом были повторно госпитализированы [30].

Таким образом, вопрос о прогнозе заболевания также до конца не ясен, вероятно, это связано с гипердиагностикой данной патологии, но все же большинство авторов считает, что значительная часть пациентов с МСС находится в группе высокого сердечно-сосудистого риска.

Клиническая картина МСС

Долгое время считалось, что болевой синдром при МСС имеет типичный стенокардитический характер [17]. Однако в настоящее время многие исследователи сходятся во мнении, что у большинства пациентов с МСС болевой синдром отличается значительной вариабельностью и у половины не отвечает полностью критериям типичной стенокардии напряжения [6, 22].

Длительность болевого синдрома при МСС более продолжительная и в среднем составляет от 15-20 минут, у некоторых до получаса. Условия купирования болевого приступа различаются: у трети пациентов проходят самостоятельно, а в большинстве случаев у больных с МСС отсутствует четкая положительная реакция на прием короткодействующих нитропрепаратов [22].

Как правило, выделить ведущий фактор, провоцирующий ангинозные боли у пациентов с МСС, не удастся. У половины больных с МСС боли возникают как при физической нагрузке, так и в покое. Довольно часто, в трети случаев, боли в грудной клетке возникают при психоэмоциональном напряжении и в покое без какой-либо связи с физической нагрузкой.

Обращает на себя внимание у пациентов с МСС измененный психоэмоциональный статус [31]. Так, ряд авторов указывают на распространенность депрессивных нарушений [26], другие - на наличие тревожных расстройств [31, 32].

Методы верификации МСС

Для постановки диагноза первичная МСС должна дифференцироваться от неатеросклеротических изменений коронарных артерий (вторичной МСС) и коронарospазма [33]. В первую очередь требуется исключить внесердечные причины болей в грудной клетке (патология пищевода, позвоночника и др.).

Следующий шаг - это выявление ишемии миокарда. Самыми доступными методами для этого являются стресстесты (велоэргометрия и тредмил-тест). Однако необходимо помнить, что у женщин часто наблюдаются ложноположительные результаты. Для уменьшения ложных результатов рекомендуется проводить нагрузочные тесты повторно с обязательным достижением субмаксимальной частоты или появлением ишемической депрессии сегмента ST на 2 мм, а также помнить, что ишемические изменения на ЭКГ возникают при более высоком уровне двойного произведения. Более того, у ряда больных тест может быть отрицательным при наличии признаков нарушения перфузии миокарда по результатам визуализирующих методик (позитронно-эмиссионная томография с диагностическими пробами и др.) [4]. Результаты стресс-эхокардиографии у пациентов с МСС часто являются не информативными в связи с тем, что вместо локальной ишемии миокарда при данной патологии имеются множественные мозаично разбросанные очаги ишемии, которые не дают четкой картины при визуализации [4, 6].

После выявления ишемии необходимо исключать атеросклеротическое поражение коронарных артерий с помощью коронароангиографии. В настоящее время остается открытым вопрос о допустимых изменениях коронарных артерий при МСС. Некоторые исследователи считают, что изменений КА не должно быть совсем, другие - допускают стенозирование до 20-50 % с подтверждением отсутствия гемодинамически

значимых изменений методом оценки фракционного резерва кровотока [7, 33, 34]. Нельзя относить пациентов с мышечными мостиками и аномалиями отхождения КА к группе больных с МСС.

Для окончательного подтверждения диагноза МСС эксперты Европейского общества кардиологов рекомендуют проводить оценку резерва коронарного кровотока с помощью внутрикоронарной доплерометрии после интракоронарного введения таких вазодилататоров, как ацетилхолин и аденозин. Если данная технология недоступна, предлагается выполнять трансторакальную эхокардиографию левой нисходящей артерии с определением коронарного кровотока в диастолу в покое и после внутривенного введения аденозина, что даст представление только об эндотелийнезависимой вазодилатации и в бассейне лишь одной артерии [33].

Для оценки коронарного резерва экспертами предлагаются также такие неинвазивные методы, как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) сердца и магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием коронарных артерий гадолинием. Для выявления нарушений перфузии оба исследования необходимо проводить с вазореактивными пробами [35, 36].

Вспомогательными методами могут стать оценка психологического статуса с помощью психометрических тестов, выявление низкого болевого порога методом ноцицептивного флексорного рефлекса, определение уровня эндотелина-1 в сыворотке периферической крови [37].

Лечение МСС

Несмотря на многолетнюю историю изучения МСС, на настоящий момент не существует эффективного алгоритма лечения таких больных. Это связано, прежде всего, с тем, что до конца неясны механизмы патогенеза. Кроме того, не проводилось крупных рандомизированных исследований, оценивающих эффективность терапии. Именно поэтому выбор оптимального лечения пациентов с МСС представляет сложную задачу.

В первую очередь, при лечении пациентов с МСС необходимо воздействовать на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и проводить мероприятия по профилактике, направленные на изменение образа жизни, отказ от курения [37, 38].

Всем пациентам с МСС, согласно последним европейским рекомендациям по ведению пациентов со стенокардией [1], рекомендуется проводить лечение статинами (класс I, уровень доказательности B). Важен не только гиполипидемический эффект статинов, но и их плеiotропные эффекты, в частности, положительное влияние на функцию эндотелия. Например, при изучении эффективности симвастатина у больных с МСС было выявлено улучшение функции эндотелия за счет снижения уровня эндотелина-1 [39]. В настоящее время спорный вопрос о назначении дезагрегантов больным с МСС так и не разрешен [40].

Несмотря на положительные данные назначения ацетилсалициловой кислоты в отдельных публикациях [38], влияние этого фактора на прогноз МСС не было отмечено. В Европейских рекомендациях по ведению пациентов со стабильной стенокардией сказано, что применение ацетилсалициловой кислоты в качестве средства вторичной профилактики реко-

мендуется всем пациентам [1], однако, эти данные также не подтверждены никакими исследованиями.

Пациенты с МСС имеют высокую резистентность к устоявшейся антиангинальной терапии, которая часто не способна купировать и снизить частоту ангинозных приступов, а также недостаточно предотвращает прогрессирование симптомов заболевания [41]. В многочисленных работах подчеркивается, что среди всех антиангинальных препаратов самая высокая эффективность доказана для бета-блокаторов [42, 43]. По результатам проводимых исследований, бета-блокаторы снижали частоту приступов стенокардии и эпизоды ишемии у больных с МСС [44]. Дальнейшее изучение эффективности терапии бета-блокаторами показало, что на сегодняшний день значительные преимущества имеет высокоселективный бета-блокатор небиволол [45], оказывающий положительное действие на функцию эндотелия за счет увеличения синтеза оксида азота [46]. Имеются также данные, что положительные эффекты бета-блокаторов связаны с их способностью снижать внутрижелудочковый градиент, отмеченный при физических нагрузках у трети больных с МСС [42].

Результаты по эффективности назначения антагонистов кальция пациентам с МСС противоречивы и малочисленны [16, 47]. Так, R. O. Cannon et al. доказали положительный антиишемический эффект антагонистов кальция у больных с микроваскулярной стенокардией [48]. Однако G. A. Lanza et al. продемонстрировали неэффективность амлодипина в качестве монотерапии у больных с данной патологией [49].

Эффективность нитратов в качестве антиангинальной терапии доказана у пациентов со стенокардией вследствие атеросклероза КА, в то же время как в отношении МСС данные противоречивы.

На уменьшение тяжести стенокардии, а также депрессии сегмента ST после применения нитратов у больных с МСС указывает в своей работе R. Bugiardini и J. C. Kaski [50]. Вместе с тем некоторые исследователи отметили, что терапия нитратами у данных пациентов проявлялась снижением толерантности к физическим нагрузкам [51].

При лечении больных с МСС используются также ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ). Согласно результатам исследования J. C. Kaski et al., у больных с МСС наблюдалось повышение толерантности к физическим нагрузкам и уменьшение степени депрессии сегмента ST при проведении нагрузочного теста на фоне терапии эналаприлом [52]. Кроме того были получены данные о влиянии и-АПФ на функцию эндотелия микрососудов [53]. Стоит отметить, что при использовании в терапии МСС блокаторов рецепторов ангиотензина II ибесартана не удалось достичь эффектов, схожих с терапией и-АПФ [54].

Имеются данные об эффективности в терапии МСС никорандила, обладающего нитратоподобными свойствами. H. Yamabe и соавторы показали, что при внутривенном введении никорандила у пациентов с МСС отмечается уменьшение частоты приступов стенокардии и улучшается перфузия миокарда по данным скинтиграфии [55]. В исследовании И. Е. Карповой у пациентов с МСС на фоне терапии никорандилом отмечалось улучшение качества жизни и переносимость физических нагрузок [56].

В последнее время в литературе значительное внимание уделяется новым антиангинальным препаратам, в частности, таким, как ранолазин. В 2010 году P. K. Mehta et al. провели двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, в котором было показано, что на фоне терапии ранолaziном отмечалось уменьшение числа приступов стенокардии, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни, а также прирост коронарного резерва по данным МРТ с аденозином [57]. Улучшение коронарного резерва по данным трансторакальной доплерэхокардиографии на фоне терапии ранолaziном у больных с МСС наблюдали E. Tagiamante et al. [58].

Следует отметить исследования, которые посвящены оценке эффективности производных ксантинов в терапии МСС. Два рандомизированных плацебо-контролируемых исследования продемонстрировали, что внутривенное введение аминофиллина, который является антагонистом аденозина, у пациентов с МСС уменьшает выраженность стенокардии, повышает толерантность к физическим нагрузкам и снижает выраженность депрессии сегмента ST. Однако упомянутые работы были выполнены довольно давно, а новых публикаций на эту тему нет.

Препарат триметазидин хорошо изучен при ИБС вследствие атеросклероза КА. Имеются данные о том, что триметазидин снижает частоту приступов стенокардии и выраженность депрессии сегмента ST по данным нагрузочного теста, улучшает фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ), а также уменьшает ЭД [40]. Вместе с тем F. Leonardo et al. установили, что триметазидин при МСС не влияет на показатели нагрузочного теста и выраженность стенокардии [59].

Как ранее сообщалось, большинство пациентов с МСС - это женщины в пери- и постменопаузе. Известно, что дефицит эстрогенов сказывается на функции эндотелия, именно поэтому проводились исследования по изучению эффективности заместительной гормональной терапии у больных с МСС. На фоне заместительной гормональной терапии у пациенток отмечалось снижение частоты и выраженности болевого синдрома в грудной клетке, а также уменьшении депрессии сегмента ST [17]. Таким образом, заместительная гормональная терапия (ЗГТ) показала свою эффективность в лечении МСС у женщин в постменопаузе, однако известно, что ЗГТ может приводить к развитию сердечно-сосудистых осложнений и онкологических заболеваний.

В литературе приводятся данные о том, что у больных с МСС часто встречаются тревожно-депрессивные расстройства [6, 22, 26]. Именно поэтому важной составляющей в терапии заболевания является психотерапия, которая продемонстрировала свою эффективность у пациентов с МСС. Многие исследователи отмечали хороший клинический эффект антидепрессантов в терапии МСС: отмечалось снижение частоты и выраженности ангинозных болей [6, 26].

Таким образом, несмотря на отдельные многообещающие результаты, эффективная терапия МСС в настоящее время до сих пор найдена. Согласно данным литературы, пациенты с МСС, несмотря на проводимую терапию, повторно госпитализируются в стационар, где им нередко вновь выполняется КАГ. Кроме того, качество жизни таких больных остается низким в связи с сохранением болевого синдрома. Именно

поэтому продолжают поиски эффективных препаратов, в том числе, влияющих на патогенез заболевания.

Литература

- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013; 34 (38): 2949-3003. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz296>
- Park JJ, Park SJ, Choi DJ. Microvascular angina: angina that predominantly affects women. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2015; 30(2):140-47. DOI: 10.3904/kjim.2015.30.2.140
- Jolicœur EM, Cartier R, Henry TD, Barsness GW, Bourassa MG, McGillion M. Patients with coronary refractory artery disease unsuitable for revascularization: definition, general principles, and a classification. *Canadian Journal of Cardiology*. 2012; 28:50-9. DOI: 10.1016/j.cjca.2011.10.015
- Колесниченко МГ, Болдуева СА, Леонова ИА, Рыжкова ДВ, Кечерукова АВ, Тепляков ДВ, Нестерко АО, Липунова АС, Захарова ОВ. Критерии диагностики и распространенность кардиального синдрома Х по данным трех стационаров Санкт-Петербурга. *Кардиосоматика*. 2012; 3(3): 5-11.
- Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *European Heart Journal*. 2014; 35 (17):1101-11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz513
- Тыренко ВВ. Кардиальный синдром Х (особенности патогенеза, клиники и лечения). СПб; 2004: 267.
- Vermeltfoort IA, Rajmakers PG, Riphagen II, Odekerken DA, Kuijper AF, Zijnenburg A, Teule GJ. Definitions and incidence of cardiac syndrome X: review and analysis of clinical data. *Clinical Research in Cardiology*. 2010; 99 (8):475-4 DOI: 10.1007/s00392-010-0159-1
- Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 54(17):1561-75. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.098
- Eriksson B, Svedenhag J, Martinsson A, Sylvén C. Effect of epinephrine infusion on chest pain in syndrome X in the absence of signs of myocardial ischemia. *American Journal of Cardiology*. 1995; 75(4):241-5. DOI: 10.1016/0002-9149(95)80028-Q
- Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000; 101(9):948-54. DOI: 10.1161/01.CIR.101.9.948
- McCue MC, Marlatt KL, Kelly AS, Steinberger J, Dengel DR. Evaluation of gender differences in endothelium-independent dilation using peripheral arterial tonometry. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2012; 32(2):94-8. DOI: 10.1111/j.1475-097X.2011.01060.x
- Yucel H, Ozaydin M, Dogan A, Erdogan D. Evaluation of plasma oxidative status in patients with slow coronary. *Polish Heart Journal*. 2013; 71(6):588-94. DOI:10.5603/KP.2013.0122
- Zorc-Pleskovic R, Vraspir-Porenta O, Zorc M, Milutinović A, Petrovic D. Inflammatory changes in small blood vessels in the endomyocardium of cardiac syndrome X in female patients with increased C-reactive protein. *Folia Biologica (Praha)*. 2008; 54:30-2. PMID: 18226363
- Липунова АС, Болдуева СА, Леонова ИА, Петрова ВБ. Роль дисфункции эндотелия в генезе кардиального синдрома Х. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2013; 1(46): 38-42.
- Rinkevich D, Belcik T, Gupta NC, Cannard E, Alkayed NJ, Kaul S. Coronary autoregulation is abnormal in syndrome X: insights using myocardial contrast echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013; 26(3):290-6. DOI: 10.1016/j.echo.2012.12.008
- Kaski JC, Aldama G, Cosin-Sales J. Cardiac syndrome X. Diagnosis, pathogenesis and management. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2004; 4(3):179-94. PMID: 15134470
- Rosano GM, Collins P, Kaski JC, Lindsay DC, Sarrel PM, Poole-Wilson PA. Syndrome X in women is associated with oestrogen deficiency. *European Heart Journal*. 1995; 16(5):610-4. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060963
- Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, Kultursay H, Can LH, Soydan I. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome X. *European Heart Journal*. 2003; 24(22):1999-2005. DOI:10.1016/S0195-668X(03)00478-0
- Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, Kaski JC. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery. *Journal of the American College of Cardiology. Cardiovascular Imaging*. 2013; 6(6):660-7. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.12.011
- Di Monaco A, Bruno I, Calcagni ML, Nerla R, Lamendola P, et al. Cardiac adrenergic nerve function in patients with cardiac Syndrome X. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2010; 11(3):151-6. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328330321d
- Schroeder C, Adams F, Boschmann M, Tank J, Haertter S, Diedrich A, Biaggioni I, Luft FC, Jordan J. Phenotypical evidence for a gender difference in cardiac norepinephrine transporter function. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2004; 286(5):851-6 DOI: 10.1152/ajpregu.00689.2003
- Петрова ВБ. Особенности вегетативной регуляции и восприятия боли у больных с кардиальным синдромом Х: СПб.; 2015: 183.
- Phan A, Shufelt C, Merz CN. Persistent chest pain and no obstructive coronary artery. *Journal of the American Medical Association*. 2009; 301(14):1468-74. DOI: 10.1001/jama.2009.425
- Frøbert O, Arendt-Nielsen L, Bak P, Funch-Jensen P, Peder Bagger J. Pain perception and brain evoked potentials in patients with angina despite normal coronary angiograms. *Heart*. 1996; 75(5):436-41. DOI:10.1136/hrt.75.5.436
- Rosen SD. From heart to brain: the genesis and processing of cardiac pain. *Canadian Journal of Cardiology*. 2012; 28 (2 Suppl):7-19. DOI: 10.1016/j.cjca.2011.09.010
- Соболева ГН, Горельцева СЮ, Федорова ВИ. Серотонин, психовегетативный статус, перфузия миокарда и функциональное состояние эндотелия при кардиальном синдроме Х. *Кардиологический вестник*. 2007; (1): 32-35.
- Kolasińska-Kloch W, Leśniak W, Kieć-Wilk B, Malczewska-Malec M. Biochemical parameters of endothelial dysfunction in cardiological syndrome X. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2002; 62(1):7-13. DOI: 10.1080/003655102753517145
- Shaw LJ, Olson MB, Kip K, Kelsey SF, Johnson BD, Mark DB, Reis SE, Mankad S, Rogers WJ, Pohost GM, Arant CB, Wessel TR, Chaitman BR, Sopko G, Handberg E, Pepine CJ, Bairey Merz

CN. The value of estimated functional capacity in estimating outcome: results from the NHBLI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 47(3): 36-43. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.080

29. Rosen SD, Camici PG. Syndrome X: background, clinical aspects, pathophysiology and treatment. *Giornale Italiano di Cardiologia*. 1994; 24(6): 779-90. PMID: 8088478

30. Lamendola P, Lanza GA, Spinelli A, Sgueglia GA, Di Monaco A, Barone L, Sestito A, Crea F. Long-term prognosis of patients with cardiac syndrome X. *International Journal of Cardiology*. 2010; 140(2): 197-9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.11.026

31. Asbury EA, Creed F, Collins P. Distinct psychosocial differences between women with coronary heart disease and cardiac syndrome X. *European Heart Journal*. 2004 Oct;25(19):1695-701. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.07.035

32. Cunningham C, Brown S, Kaski JC. Effects of transcendental meditation on symptoms and electrocardiographic changes in patients with cardiac syndrome X. *American Journal of Cardiology*. 2000; 85(5): 653-5. A10. DOI: 10.1016/S0002-9149(99)00828-0

33. ACC/AHA/ACP-ACIM. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2013; 34 (38): 2949-3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs296

34. Cannon RO. Microvascular angina and the continuing dilemma of chest pain with normal coronary angiograms. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 54(10): 877-85. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.080

35. Yilmaz A, Athanasiadis A, Mahrholdt H, Voehringer M, Ong P, Hill S, Kispert EM, Seebo M, Sechtem U. Diagnostic value of perfusion cardiovascular magnetic resonance in patients with angina pectoris but normal coronary angiograms assessed by intracoronary acetylcholine testing. *Heart*. 2010; 96(5):372-9. DOI: 10.1136/hrt.2009.174367

36. Karamitsos TD, Arnold JR, Pegg TJ, Francis JM, Birks J, Jerosch-Herold M, Neubauer S, Selvanayagam JB. Patients with syndrome X have normal transmural myocardial perfusion and oxygenation: a 3-T cardiovascular magnetic resonance imaging study. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012; 5(2): 194-200. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.111.969667

37. Gurses KM, Oto MA. Stable primary microvascular angina. An article from the e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice [Internet]. Available from: <http://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-12/Stable-primary-microvascular-angina> (cited 2014 Aug 10).

38. Samim A, Nugent L, Mehta PK, Shufelt C, Bairey Merz CN. Treatment of angina and microvascular coronary dysfunction. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2010; 12(4): 355-64. DOI: 10.1007/s11936-010-0083-8

39. Xie XW, Zhuang HP, Tang FY, Yao JM. Effect of simvastatin on the reserve of heart function and endothelial function in X-syndrome. *Journal of Central South University. Medical sciences*. 2008; 33(8): 700-4. PMID: 18772509

40. Di Franco A, Villano A, Di Monaco A, Lamendola P, Russo G, Stazi A, Scavone G, Nerla R, Sestito A, Lanza GA, Crea F. Correlation between coronary microvascular function and angina status in patients with stable microvascular angina. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014; 18(3): 374-9. PMID: 24563437

41. Lanza GA, Parrinello R, Figliozzi S. Management of mi-

crovascular angina pectoris. *American journal of cardiovascular drugs: drugs, devices, and other interventions*. 2014; 14(1): 31-40. DOI: 10.1007/s40256-013-0052-1

42. Cotrim C, Almeida AG, Carrageta M. Cardiac syndrome X, intraventricular gradients and, beta-blockers. *Revista portuguesa de cardiologia*. 2010; 29(2): 193-203. PMID: 20545247

43. Frishman WH. β -Adrenergic blockade in cardiovascular disease. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2013. 18(4): 310-9. DOI: 10.1177/1074248413484986

44. Fragasso G, Chierchia SL, Pizzetti G, Rossetti E, Carlino M, Gerosa S, Carandente O, Fedele A, Cattaneo N. Impaired left ventricular filling dynamics in patients with angina and angiographically normal coronary arteries: effect of beta adrenergic blockade. *Heart*. 1997; 77(1): 32-9. DOI: 10.1136/hrt.77.1.32

45. Kayaalti F, Kalay N, Basar E, Mavili E, Duran M, Ozdogru I, Dogan A, Inanc MT, Kaya MG, Topsakal R, Oguzhan A. Effects of nebivolol therapy on endothelial functions in cardiac syndrome X. *Heart Vessels*. 2010; 25(2): 92-6. DOI: 10.1007/s00380-009-1170-1

46. Togni M, Vigorito F, Windecker S, Abrecht L, Wenaweser P, Cook S, Billinger M, Meier B, Hess OM. Does the beta-blocker nebivolol increase coronary flow reserve? *Cardiovascular drugs and therapy*. 2007; 21(2): 99-108. DOI: 10.1007/s10557-006-0494-7

47. Suzuki H. Different definition of microvascular angina. *European journal of clinical investigations*. 2015; 45(12): 1360-6. DOI: 10.1111/eci.12552

48. Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve. *The American journal of cardiology*. 1985; 56(4):242-6. DOI: 10.1016/0002-9149(85)90842-2

49. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, Maseri A. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide - 5 - mononitrate on angina symptoms in syndrome X. *The American journal of cardiology*. 1999; 84(7): 854-6, A8. DOI: 10.1016/S0002-9149(99)00450-6

50. Kaski JC, Valenzuela Garcia LF. Therapeutic options for management of patients with cardiac syndrome X. *European heart journal*. 2001; 22(4): 283-93. DOI: 10.1053/euhj.2000.2152

51. Russo G, Di Franco A, Lamendola P, Tarzia P, Nerla R, Stazi A, Villano A, Sestito A, Lanza GA, Crea F. Lack of effect of nitrates on exercise stress test results in patients with microvascular angina. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2013; 27(3): 229-34. DOI: 10.1007/s10557-013-6439-z

52. Kaski JC, Rosano G, Gavrielides S, Chen L. Effects of angiotensin - converting enzyme inhibition on exercise - induced angina and ST segment depression in patients with microvascular angina. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994; 23(3): 652-7. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90750-1

53. Chen JW, Hsu NW, Wu TC, Lin SJ, Chang MS. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition reduces plasma asymmetric dimethylarginine and improves endothelial nitric oxide bioavailability and coronary microvascular function in patients with syndrome X. *The American Journal of Cardiology*. 2002; 90(9): 974-82. DOI: 10.1016/S0002-9149(02)02664-4

54. Radice M, Giudici V, Albertini A, Mannarini A. Usefulness of changes in exercise tolerance induced by nitroglycerin in identifying patients with syndrome X. *American Heart Journal*. 1994; 127(3): 531-5. DOI: 10.1016/0002-8703(94)90659-9

55. Yamabe H, Namura H, Yano T, Fujita H, Kim S, Iwahashi M,

Maeda K, Yokoyama M. Effect of nicorandil on abnormal coronary flow reserve assessed by exercise 201Tl scintigraphy in patients with angina pectoris and nearly normal coronary arteriograms. *Cardiovascular drugs and therapy*. 1995; 9(6): 755-61. DOI: 1007/BF00879868

56. Карпова ИЕ. Состояние резерва миокардиальной перфузии и периферического кровообращения у больных микрососудистой стенокардией и медикаментозная коррекция выявленных нарушений. М.; 2015. 24.

57. Mehta PK, Goykhman P, Thomson LE, Shufelt C, Wei J, Yang Y, Gill E, Minissian M, Shaw LJ, Slomka PJ, Slivka M, Berman DS, Bairey Merz CN. Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2011; 4(5): 514-22. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.03.007.

58. Tagliamonte E, Rigo F, Cirillo T, Astarita C, Quaranta G, Marinelli U, Caruso A, Romano C, Capuano N. Effects of Ranolazine on Noninvasive Coronary Flow Reserve in Patients with Myocardial Ischemia But without Obstructive Coronary Artery Disease. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2015; 32(3): 516-21. DOI: 10.1111/echo.12674

59. Leonardo F, Fragasso G, Rossetti E, Dabrowski P, Pagnotta P, Rosano GM, Chierchia SL. Comparison of trimetazidine with atenolol in patients with syndrome X: effects on diastolic function and exercise tolerance. *Cardiovascular drugs and therapy*. 1999; 44(12): 1065-9. PMID: 10687257

References

1. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013; 34 (38): 2949-3003. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf296>

2. Park JJ, Park SJ, Choi DJ. Microvascular angina: angina that predominantly affects women. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2015; 30(2):140-47. DOI: 10.3904/kjim.2015.30.2.140

3. Jolicoeur EM, Cartier R, Henry TD, Barsness GW, Bourassa MG, McGillion M. Patients with coronary refractory artery disease unsuitable for revascularization: definition, general principles, and a classification. *Canadian Journal of Cardiology*. 2012; 28:50-9. DOI: 10.1016/j.cjca.2011.10.015

4. Kolesnichenko MG, Boldueva SA, Leonova IA, Ryzhkova DV, Kecherukova AV, Teplyakov DV, Nesterko AO, Lipunova AS, Zaharova OV. Diagnostic criteria and prevalence of cardiac syndrome X according to three hospitals in St. Petersburg. *Kardiosomatika*. 2012; 3(3): 5-11. (In Russian).

5. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *European Heart Journal*. 2014; 35 (17):1101-11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf513

6. Tyrenko VV. Cardiac syndrome X (features of pathogenesis, clinic and treatment). SPb; 2004. 294 p. (In Russian).

7. Vermeltfoort IA, Raijmakers PG, Riphagen II, Odekerken DA, Kuijper AF, Zwijnenburg A, Teule GJ. Definitions and incidence of cardiac syndrome X: review and analysis of clinical data. *Clinical Research in Cardiology*. 2010; 99 (8):475-4 DOI: 10.1007/s00392-010-0159-1

8. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *Journal of the American College of*

Cardiology. 2009; 54(17):1561-75. DOI: 1016 / j.jacc.2009.04.098

9. Eriksson B, Svedenahg J, Martinsson A, Sylvén C. Effect of epinephrine infusion on chest pain in syndrome X in the absence of signs of myocardial ischemia. *American Journal of Cardiology*. 1995; 75(4):241-5. DOI: 10.1016/0002-9149(95)80028-Q

10. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000; 101(9):948-54. DOI: 1161/01.CIR.101.9.948

11. McCue MC, Marlatt KL, Kelly AS, Steinberger J, Dengel DR. Evaluation of gender differences in endothelium-independent dilation using peripheral arterial tonometry. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2012; 32(2):94-8. DOI: 10.1111/j.1475-097X.2011.01060.x

12. Yucel H, Ozaydin M, Dogan A, Erdogan D. Evaluation of plasma oxidative status in patients with slow coronary. *Polish Heart Journal*. 2013; 71(6):588-94. DOI:5603/KP.2013.0122

13. Zorc-Pleskovic R, Vraspir-Porenta O, Zorc M, Milutinović A, Petrovic D. Inflammatory changes in small blood vessels in the endomyocardium of cardiac syndrome X in female patients with increased C-reactive protein. *Folia Biologica (Praha)*. 2008; 54:30-2. PMID: 18226363

14. Lipunova AS, Boldueva S.A., Leonova I.A., Petrova V.B. The role of dysfunction of endothelium in genesis of cardiac x syndrome. *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina*. 2013; 1(46): 38-42.

15. Rinkevich D, Belcik T, Gupta NC, Cannard E, Alkayed NJ, Kaul S. Coronary autoregulation is abnormal in syndrome X: insights using myocardial contrast echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013; 26(3):290-6. DOI: 10.1016/j.echo.2012.12.008

16. Kaski JC, Aldama G, Cosin-Sales J. Cardiac syndrome X. Diagnosis, pathogenesis and management. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2004; 4(3):179-94. PMID: 15134470

17. Rosano GM, Collins P, Kaski JC, Lindsay DC, Sarrel PM, Poole-Wilson PA. Syndrome X in women is associated with oestrogen deficiency. *European Heart Journal*. 1995; 16(5):610-4. DOI: 1093/oxfordjournals.eurheartj.a060963

18. Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, Kultursay H, Can LH, Soydan I. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome X. *European Heart Journal*. 2003; 24(22):1999-2005. DOI:1016/S0195-668X(03)00478-0

19. Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, Kaski JC. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery. *Journal of the American College of Cardiology. Cardiovascular Imaging*. 2013; 6(6):660-7. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.12.011

20. Di Monaco A, Bruno I, Calcagni ML, Nerla R, Lamendola P, et al. Cardiac adrenergic nerve function in patients with cardiac Syndrome X. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2010; 11(3):151-6. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328330321d

21. Schroeder C, Adams F, Boschmann M, Tank J, Haertter S, Diedrich A, Biaggioni I, Luft FC, Jordan J. Phenotypical evidence for a gender difference in cardiac norepinephrine transporter function. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2004; 286(5):851-6 DOI: 10.1152/ajpregu.00689.2003

22. Petrova VB. Features of vegetative regulation and percep-

tion of pain in patients with cardiac syndrome X. SPb; 2015. 183 p. (In Russian).

23. Phan A, Shufelt C, Merz CN. Persistent chest pain and no obstructive coronary artery. *Journal of the American Medical Association*. 2009; 301(14):1468-74. DOI: 10.1001/jama.2009.425

24. Frøbert O, Arendt-Nielsen L, Bak P, Funch-Jensen P, Peder Bagger J. Pain perception and brain evoked potentials in patients with angina despite normal coronary angiograms. *Heart*. 1996; 75(5):436-41. DOI:1136/hrt.75.5.436

25. Rosen SD. From heart to brain: the genesis and processing of cardiac pain. *Canadian Journal of Cardiology*. 2012; 28 (2 Suppl):7-19. DOI: 10.1016 / j.cjca.2011.09.010

26. Soboleva GN, Goreltseva SY, Fedorova VI. Serotonin, psychovegetative status, myocardial perfusion, and endothelial function in cardiac syndrome X. *Kardiologicheskij vestnik*. 2007; (1): 32-35.

27. Kolasinśka-Kloch W, Leśniak W, Kieć-Wilk B, Malczewska-Malec M. Biochemical parameters of endothelial dysfunction in cardiological syndrome X. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2002; 62(1):7-13. DOI: 10.1080/003655102753517145

28. Shaw LJ, Olson MB, Kip K, Kelsey SF, Johnson BD, Mark DB, Reis SE, Mankad S, Rogers WJ, Pohost GM, Arant CB, Wessel TR, Chaitman BR, Sopko G, Handberg E, Pepine CJ, Bairey Merz CN. The value of estimated functional capacity in estimating outcome: results from the NHBLI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 47(3 Suppl): 36-43. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.080

29. Rosen SD, Camici PG. Syndrome X: background, clinical aspects, pathophysiology and treatment. *Giornale Italiano di Cardiologia*. 1994; 24(6): 779-90. PMID: 8088478

30. Lamendola P, Lanza GA, Spinelli A, Sgueglia GA, Di Monaco A, Barone L, Sestito A, Crea F. Long-term prognosis of patients with cardiac syndrome X. *International Journal of Cardiology*. 2010; 140(2): 197-9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.11.026

31. Asbury EA, Creed F, Collins P. Distinct psychosocial differences between women with coronary heart disease and cardiac syndrome X. *European Heart Journal*. 2004 Oct;25(19):1695-701. DOI: 1016/j.ehj.2004.07.035

32. Cunningham C, Brown S, Kaski JC. Effects of transcendental meditation on symptoms and electrocardiographic changes in patients with cardiac syndrome X. *American Journal of Cardiology*. 2000; 85(5): 653-5. A10. DOI: 10.1016/S0002-9149(99)00828-0

33. ACC/AHA/ACP-ACIM. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2013; 34 (38): 2949-3003. DOI: 10.1093/eurheartj/eh296

34. Cannon RO. Microvascular angina and the continuing dilemma of chest pain with normal coronary angiograms. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 54(10): 877-85. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.080

35. Yilmaz A, Athanasiadis A, Mahrholdt H, Voehringer M, Ong P, Hill S, Kispert EM, Seebo M, Sechtem U. Diagnostic value of perfusion cardiovascular magnetic resonance in patients with angina pectoris but normal coronary angiograms assessed by intracoronary acetylcholine testing. *Heart*. 2010; 96(5):372-9. DOI: 10.1136/hrt.2009.174367

36. Karamitsos TD, Arnold JR, Pegg TJ, Francis JM, Birks J,

Jerosch-Herold M, Neubauer S, Selvanayagam JB. Patients with syndrome X have normal transmural myocardial perfusion and oxygenation: a 3-T cardiovascular magnetic resonance imaging study. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012; 5(2): 194-200. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.111.969667

37. Gurses KM, Oto MA. Stable primary microvascular angina. An article from the e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice [Internet]. Available from: <http://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-12/Stable-primary-microvascular-angina> (cited 2014 Aug 10).

38. Samim A, Nugent L, Mehta PK, Shufelt C, Bairey Merz CN. Treatment of angina and microvascular coronary dysfunction. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2010; 12(4): 355-64. DOI: 10.1007/s11936-010-0083-8

39. Xie XW, Zhuang HP, Tang FY, Yao JM. Effect of simvastatin on the reserve of heart function and endothelial function in X-syndrome. *Journal of Central South University. Medical sciences*. 2008; 33(8): 700-4. PMID: 18772509

40. Di Franco A, Villano A, Di Monaco A, Lamendola P, Russo G, Stazi A, Scavone G, Nerla R, Sestito A, Lanza GA, Crea F. Correlation between coronary microvascular function and angina status in patients with stable microvascular angina. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014; 18(3): 374-9. PMID: 24563437

41. Lanza GA, Parrinello R, Figliozzi S. Management of microvascular angina pectoris. *American journal of cardiovascular drugs: drugs, devices, and other interventions*. 2014; 14(1): 31-40. DOI: 10.1007/s40256-013-0052-1

42. Cotrim C, Almeida AG, Carrageta M. Cardiac syndrome X, intraventricular gradients and beta-blockers. *Revista portuguesa de cardiologia*. 2010; 29(2): 193-203. PMID: 20545247

43. Frishman WH. β -Adrenergic blockade in cardiovascular disease. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2013. 18(4): 310-9. DOI: 10.1177/1074248413484986

44. Fragasso G, Chierchia SL, Pizzetti G, Rossetti E, Carlino M, Gerosa S, Carandente O, Fedele A, Cattaneo N. Impaired left ventricular filling dynamics in patients with angina and angiographically normal coronary arteries: effect of beta adrenergic blockade. *Heart*. 1997; 77(1): 32-9. DOI: 10.1136/hrt.77.1.32

45. Kayaalti F, Kalay N, Basar E, Mavili E, Duran M, Ozdogru I, Dogan A, Inanc MT, Kaya MG, Topsakal R, Oguzhan A. Effects of nebivolol therapy on endothelial functions in cardiac syndrome X. *Heart Vessels*. 2010; 25(2): 92-6. DOI: 10.1007/s00380-009-1170-1

46. Togni M, Vigorito F, Windecker S, Abrecht L, Wenaweser P, Cook S, Billinger M, Meier B, Hess OM. Does the beta-blocker nebivolol increase coronary flow reserve? *Cardiovascular drugs and therapy*. 2007; 21(2): 99-108. DOI: 10.1007/s10557-006-0494-7

47. Suzuki H. Different definition of microvascular angina. *European journal of clinical investigations*. 2015; 45(12): 1360-6. DOI: 10.1111/eci.12552

48. Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve. *The American journal of cardiology*. 1985; 56(4):242-6. DOI: 10.1016/0002-9149(85)90842-2

49. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, Maseri A. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide - 5 - mononitrate on angina symp-

toms in syndrome X. *The American journal of cardiology*. 1999; 84(7): 854-6, A8. DOI: 10.1016/S0002-9149(99)00450-6

50. Kaski JC, Valenzuela Garcia LF. Therapeutic options for management of patients with cardiac syndrome X. *European heart journal*. 2001; 22(4): 283-93. DOI: 10.1053/euhj.2000.2152

51. Russo G, Di Franco A, Lamendola P, Tarzia P, Nerla R, Stazi A, Villano A, Sestito A, Lanza GA, Crea F. Lack of effect of nitrates on exercise stress test results in patients with microvascular angina. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2013; 27(3): 229-34. DOI: 10.1007/s10557-013-6439-z

52. Kaski JC, Rosano G, Gavrielides S, Chen L. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on exercise-induced angina and ST segment depression in patients with microvascular angina. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994; 23(3): 652-7. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90750-1

53. Chen JW, Hsu NW, Wu TC, Lin SJ, Chang MS. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition reduces plasma asymmetric dimethylarginine and improves endothelial nitric oxide bioavailability and coronary microvascular function in patients with syndrome X. *The American Journal of Cardiology*. 2002; 90(9): 974-82. DOI: 10.1016/S0002-9149(02)02664-4

54. Radice M, Giudici V, Albertini A, Mannarini A. Usefulness of changes in exercise tolerance induced by nitroglycerin in identifying patients with syndrome X. *American Heart Journal*. 1994; 127(3): 531-5. DOI: 10.1016/0002-8703(94)90659-9

55. Yamabe H, Namura H, Yano T, Fujita H, Kim S, Iwahashi M, Maeda K, Yokoyama M. Effect of nicorandil on abnormal coronary flow reserve assessed by exercise 201Tl scintigraphy in patients with angina pectoris and nearly normal coronary arteriograms. *Cardiovascular drugs and therapy*. 1995; 9(6): 755-61. DOI: 10.1007/BF00879868

56. Karpova IE. Status of the reserve of myocardial perfusion and peripheral circulation in patients with microvascular angina and drug correction of the revealed disorders. M.; 2015. 24 p. (In Russian).

57. Mehta PK, Goykhman P, Thomson LE, Shufelt C, Wei J, Yang Y, Gill E, Minissian M, Shaw LJ, Slomka PJ, Slivka M, Berman DS, Bairey Merz CN. Ranolazine improves angina in women

with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2011; 4(5): 514-22. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.03.007.

58. Tagliamonte E, Rigo F, Cirillo T, Astarita C, Quaranta G, Marinelli U, Caruso A, Romano C, Capuano N. Effects of Ranolazine on Noninvasive Coronary Flow Reserve in Patients with Myocardial Ischemia But without Obstructive Coronary Artery Disease. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2015; 32(3): 516-21. DOI: 10.1111/echo.12674

59. Leonardo F, Fragasso G, Rossetti E, Dabrowski P, Pagnotta P, Rosano GM, Chierchia SL. Comparison of trimetazidine with atenolol in patients with syndrome X: effects on diastolic function and exercise tolerance. *Cardiovascular drugs and therapy*. 1999; 44(12): 1065-9. PMID: 10687257

Сведения об авторах

Петрова Виктория Борисовна, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; адрес: Российская Федерация, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; тел.: +7(911)7179118; e-mail: nikki007@mail.ru

Захарова Ольга Владимировна, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; адрес: Российская Федерация, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; тел.: +7 (812) 5431571; e-mail: zaharova2007@inbox.ru

Болдуева Светлана Афанасьевна, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; адрес: Российская Федерация, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; тел.: +7 (812) 5453253; e-mail: svetlanaboldueva@mail.ru

Information about the authors

Petrova Viktoria Borisovna, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov; Address: 41, Kirochnaya Str., St.-Petersburg, Russian Federation 191015; Phone: +7(911)7179118; e-mail: nikki007@mail.ru

Zaharova Olga Vladimirovna, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov; Address: 41, Kirochnaya Str., St.-Petersburg, Russian Federation 191015; Phone: +7 (812) 5431571; e-mail: zaharova2007@inbox.ru

Boldueva Svetlana Afanasyevna, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov; Address: 41, Kirochnaya Str., St.-Petersburg, Russian Federation 191015; Phone: +7 (812) 5453253; e-mail: svetlanaboldueva@mail.ru

Поступила 27.04.2017 г.

Принята к печати 11.08.2017 г.

© МЕДВЕДЕВА Е. А.

УДК 616.1+577.29

DOI: 10.20333/2500136-2017-4-105-114

ПРИМЕНЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И УПРАВЛЯЕМОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Е. А. Медведева

Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург 197341, Российская Федерация

Резюме. В лекции обсуждается проблема применения молекулярных биомаркеров в клинической кардиологической практике у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Обобщены современные доказательные данные о роли биомаркеров в диагностике, прогнозировании с акцентом на новые клинические возможности биомаркер-управляемой терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Обозначены перспективы персонализированной тактики ведения пациентов с использованием патогенетически значимых биомаркеров.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, биомаркеры, натрийуретические пептиды, биомаркер-управляемая терапия, персонализированная медицина.

Для цитирования: Медведева ЕА. Применение биомаркеров для диагностики, прогнозирования и управляемой терапии