

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.1.1424>

СТЕНОКАРДИЯ БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ (Часть 2). МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С.П. Соловей

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

УДК 616.12-009.72-07-071

Ключевые слова: *необструктивное поражение, микрососудистая дисфункция, эпикардальный вазоспазм, микрососудистая стенокардия, вазоспастическая стенокардия, неинвазивная диагностика, внутрикоронарное функциональное тестирование.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. С.П. Соловей. Стенокардия без обструктивного поражения коронарных артерий (часть 2). Методы диагностики в клинической практике. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 1, С. 1424–1441.

Коронарные вазомоторные нарушения являются частой причиной стенокардии без обструктивного поражения коронарных артерий (КА). За последнее десятилетие различные неинвазивные и инвазивные методы диагностики позволили всесторонне оценить коронарную вазомоторную функцию и определить эндотипы эпикардальной и микрососудистой дисфункции, что является важным для стратификации кардиоваскулярного риска и индивидуализации лечения пациента. Основой диагностики сложного взаимодействия вазодилатации и вазоконстрикции различных отделов коронарного русла остается комплексное внутрикоронарное функциональное тестирование, рекомендуемое при сохранении

симптомов стенокардии на фоне ангиографически неизмененных или умеренно стенозированных, не ограничивающих кровотока, КА. Установленными параметрами, характеризующими адекватную вазодилатацию, являются резерв коронарного кровотока и микрососудистое сопротивление. Повышенный сосудосуживающий потенциал диагностируется путем внутрикоронарного провокационного теста с ацетилхолином, что позволяет верифицировать эпикардальный и/или микрососудистый вазоспазм. В статье рассматриваются стандартизированные критерии, неинвазивные визуализирующие методы и современные алгоритмы инвазивного обследования, используемые для постановки диагноза микрососудистой и вазоспастической стенокардии.

ANGINA PECTORIS WITHOUT OBSTRUCTIVE CORONARY LESION (Part 2). DIAGNOSTIC METHODS IN CLINICAL PRACTICE

S. Solovey

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

Key words: *non-obstructive lesion, microvascular dysfunction, epicardial vasospasm, microvascular angina, vasospastic angina, non-invasive diagnostics, intracoronary functional testing.*

FOR REFERENCES. Angina pectoris without obstructive coronary lesion (part 2). Diagnostic methods in clinical practice. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1424–1441.

Coronary vasomotor disorders are a common cause of angina pectoris without obstructive lesion of the coronary arteries (CA). Over the past decade, various non-invasive and invasive diagnostic methods have made it possible to comprehensively assess coronary vasomotor function and determine the endotypes of epicardial and microvascular dysfunction, which is important for stratification of cardiovascular risk and individualization of patient treatment. The basis for the diagnosis of the complex interaction of vasodilation and vasoconstriction of various parts of the coronary bed is a comprehensive intracoronary functional testing, which is recommended

if the angina symptoms are persisting against the background of angiographically unchanged or moderately stenosed, blood flow non-limiting coronary arteries. The established parameters characterizing adequate vasodilation are coronary blood flow reserve and microvascular resistance. Increased vasoconstriction potential is diagnosed by intracoronary provocation test with acetylcholine, which allows verification of epicardial and/or microvascular vasospasm. The article discusses standardized criteria, non-invasive imaging methods and modern invasive examination algorithms used in the diagnosis of microvascular and vasospastic angina.

Данные исследований свидетельствуют о том, что многочисленные пациенты (>50%) с симптомами стенокардии и объективными признаками ишемии миокарда во время проведения провокационного тестирования не имеют значимого стенозирования КА, достаточного для объяснения симптомов заболевания [1, 2]. Такое клиническое состояние классифицируется как ANOCA – стенокардия без обструктивного поражения КА (Angina with No Obstructive Coronary Artery Disease) или INOCA – ишемия без обструктивного поражения КА (Ischaemia with No Obstructive Coronary Artery Disease), если имеются признаки ишемии миокарда [2]. Как было подробно описано в [3], в основе данной формы ишемической болезни сердца (ИБС) лежат коронарные вазомоторные нарушения, формирующие различные эндотипы заболевания: эпикардиальный или микрососудистый вазоспазм, нарушение микрососудистой вазодилатации (нарушение сосудорасширяющей способности или повышенное микрососудистое сопротивление). Эпикардиальный вазоспазм (эпикардиальная сосудистая дисфункция) составляет основу **вазоспастической стенокардии (ВСС)**, два других нарушения (коронарная микрососудистая дисфункция, МСД) – основу **микрососудистой стенокардии (МСС)**, которые входят в понятие INOCA [4].

Клиническая картина INOCA представляет собой достаточно широкий спектр симптоматики. Пациенты могут описывать ощущения, сходные со стенокардией на фоне обструктивной ИБС, в том числе с атипичным проявлением, например, болью в подлопаточной области или одышкой, как эквивалентом стенокардии, а также тошнотой, рвотой, чрезмерной усталостью, слабостью, нарушением сна. Ввиду такого разнообразия жалоб, отличающиеся от классического «портрета» пациента со стенокардией, очень часто интерпретируются как несердечные, сопровождаясь отказом от дальнейшего обследования и отсутствием адекватного лечения.

СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ INOCA

Диагностические критерии вазоспастической стенокардии

Вазоспастическая стенокардия впервые была описана в 1959 году Prinzmetal et al. как вариантная форма, при которой стенокардия возникает в покое, с преходящим подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) во время болевого приступа, предположительно вызванным спазмом эпикардиальной КА, и с сохраненной переносимостью фи-

зических нагрузок. Развитие амбулаторного ЭКГ-мониторинга и коронароангиографии (КАГ) показало, что лежащий в основе ВСС спазм КА не является однородным и может быть эпикардиальным или микрососудистым, очаговым или диффузным, возникать на фоне выраженного коронарного атеросклероза или без него, а иногда с изменением клинической картины у одного и того же пациента. Впоследствии были описаны формы вазомоторных расстройств, вызывающие стенокардию с транзиторной депрессией сегмента ST или инверсией зубца T. В целом клинические проявления, обусловленные спазмом эпикардиальных сосудов, были объединены термином ВСС. Несмотря на то, что коронарный вазоспазм не является редким явлением и присутствует во многих клинических сценариях, не только при стабильной стенокардии (инфаркт миокарда (ИМ), аритмия, синкопе, внезапная сердечная смерть), ВСС до сих пор остается недостаточно верифицированной патологией. Провокационные тесты выполняются далеко не всегда и можно сказать, что распространенность заболевания варьирует в разных клиниках в зависимости от возможности и желания диагностировать вазоспазм.

Для разработки стандартизированных диагностических критериев коронарных вазомоторных нарушений в 2012 г. была создана Международная исследовательская группа по изучению заболеваний с нарушением регуляции коронарного сосудистого тонуса COVADIS. На первом симпозиуме, состоявшемся 4–5 сентября 2013 года, рассматривались критерии ВСС, под которой понимали наличие клиники стенокардии, чувствительной к действию нитратов, с преходящими ишемическими изменениями ЭКГ и документально подтвержденным спазмом КА [5]. В настоящее время, согласно определению COVADIS, диагностическими критериями ВСС являются перечисленные ниже признаки.

Диагностические критерии вазоспастической стенокардии

1. Стенокардия, чувствительная к действию нитратов – во время спонтанного эпизода, по крайней мере, с одним из следующих признаков:

- а) стенокардия покоя, особенно между ночными и ранними утренними часами;
- б) заметные суточные колебания толерантности к физической нагрузке – снижение утром;
- в) гипервентиляция может спровоцировать приступ;
- д) блокаторы кальциевых каналов (но не β-адреноблокаторы) подавляют приступ.

2. Преходящие ишемические изменения ЭКГ – во время спонтанного эпизода, вклю-

чая любое из следующего, по крайней мере, в двух смежных отведениях:

- а) подъем сегмента ST $\geq 0,1$ мВ;
- б) депрессия сегмента ST $\geq 0,1$ мВ;
- с) новые отрицательные зубцы U.

3. Спазм КА определяется как преходящая полная или субтотальная окклюзия КА (сужение $> 90\%$) со стенокардией и ишемическими изменениями ЭКГ либо спонтанно, либо в ответ на провокационный стимул (обычно ацетилхолин или гипервентиляция).

Окончательный диагноз ВСС устанавливается при наличии всех 3-х критериев. Если имеются только спонтанные эпизоды нитрат-чувствительной стенокардии, а ишемические изменения ЭКГ сомнительны или ЭКГ недоступна в момент приступа и ангиографические критерии спазма КА неоднозначны, диагностируется *подозрение на ВСС*.

Таким образом, клинически данную форму стенокардии (в отличие от стенокардии напряжения и МСС) можно предполагать, если симптомы возникают преимущественно в покое, а физическую нагрузку пациент переносит в целом удовлетворительно, однако не исключаются суточные колебания с пониженной толерантностью по утрам. Следует отметить, что наиболее распространенным вариантом является ВСС на фоне развития дистального, а также диффузного субтотального эпикардиального коронарного вазоспазма с депрессией сегмента ST на ЭКГ, который может возникнуть при физической нагрузке, и провоцирующим фактором в этом случае выступает повышенный уровень катехоламинов крови.

Вероятность правильного диагноза увеличивается, если отмечается циркадный характер болевых приступов с преобладанием эпизодов в ночное время и в ранние утренние часы. В этом случае боли похожи на стенокардию напряжения, но часто бывают интенсивнее и продолжительнее, сопровождаются холодным потом, тошнотой, обмороком. Затянувшийся спазм КА может привести к осложнениям в виде ИМ, жизнеугрожающих аритмий, атриовентрикулярной блокады и внезапной смерти, иногда, к сожалению, до постановки диагноза.

В патогенезе ВСС значимыми являются все общепринятые факторы кардиоваскулярного риска, но особое место занимает курение, как наиболее подтвержденный предрасполагающий фактор риска (ФР) возникновения вазоспазма [6, 7]. Определенную роль может играть наследственная предрасположенность. Так, выявлены этнические различия частоты регистрации ВСС с повышенной распространенностью среди азиатского населения (японцы, тайванцы) [8]. Данная форма стенокардии помимо ФР характеризуется наличием факторов, способствующих началу

вазоспазма, или триггеров, в числе которых гипервентиляция, эмоциональный стресс, пик повышения артериального давления, дефицит магния, употребление алкоголя, кокаина, ряд фармакологических средств (адреналин/норадреналин, β -адреноблокаторы, эргонолин, парасимпатомиметики и др.) и даже аллергическая реакция [5].

Диагностические критерии микрососудистой стенокардии

На микроциркуляторный отдел сосудистого русла, включающий экстрамиокардиальные преартериолы, артериолы и капилляры, приходится 90% коронарного сопротивления, что делает его основной детерминантой регуляции коронарного кровотока. Однако прогресс в понимании МСС происходил медленно, научные исследования, как правило, были статистически недостаточно мощными, с ограниченными критериями отбора или включением разнородных групп пациентов, а инструменты оценки коронарной микроциркуляции в клинической практике до недавнего времени отсутствовали. Тем не менее в 2013 г. в Европейских рекомендациях по хронической коронарной болезни сердца были сформулированы критерии МСС, ранее обозначаемой «кардиальным синдромом X»:

- наличие болевых приступов по типу стенокардии,
- наличие ишемических изменений ЭКГ во время нагрузочных тестов,
- отсутствие стенозов $\geq 50\%$ и вазоспазма КА [9].

Отличительной особенностью клинических проявлений МСС является очень разнообразная симптоматика. Чаще всего это стенокардия напряжения, которая встречается примерно у 30–60% пациентов, но боли могут быть и в покое. Сочетание стенокардии напряжения и покоя обусловлено существованием сниженной вазодилаторной функции коронарных микрососудов и микрососудистого (или эпикардиального) вазоспазма. Стенокардия, протекающая исключительно в состоянии покоя, будет указывать на эпикардиальный или микрососудистый спазм как на преобладающие механизмы. Среди характерных признаков, помогающих заподозрить пациентов с МСС, следует отметить частое развитие симптомов не в момент нагрузки, а спустя некоторое время после ее прекращения, длительную (может сохраняться в течение нескольких часов), с относительно слабым ответом на сублингвальный прием нитроглицерина и чаще, чем при обструктивной ИБС, вызываемую психоэмоциональной нагрузкой стенокардиальную боль. Пролонгированные

нитраты оказывают слабый антиангинальный эффект, чаще всего плохо переносятся или даже усугубляют симптомы из-за возникновения синдрома «обкрадывания» в микрососудистом русле, поскольку вазодилаторный эффект этой лекарственной группы более выражен в крупных КА, но не в артериолах или микрососудах [10]. В таких случаях возможна гипердиагностика нестабильной стенокардии, ошибочная госпитализация и неправильная лечебная тактика [11]. С другой стороны, нетипичный характер боли может сопровождаться недооценкой жалоб и трактовкой заболевания как некардиального происхождения (остеохондроз позвоночника, диафрагмальная грыжа и др.), что в свою очередь представляет опасность в отношении развития острого коронарного синдрома.

Принимая во внимание такую вариативность клинических проявлений, в 2014 и 2015 гг. на заседаниях международной группы COVADIS обсуждались диагностические подходы к МСС и в 2018 г. были опубликованы критерии, согласно которым в настоящее время для постановки диагноза требуются не только наличие симптомов и признаков ишемии миокарда, оцененных доступными инструментальными методами у пациентов с отсутствием обструктивной ИБС (стеноз КА < 50% и/или фракционный резерв кровотока (fractional flow reserve, FFR) > 0,80), но и доказательства коронарной МСД (в виде сниженного резерва коронарного кровотока (coronary flow reserve, CFR) и/или индуцируемого микрососудистого спазма) [12]. Таким образом, впервые в согласованном на международном уровне документе констатировалось, что у пациентов со стенокардией без обструктивной ИБС может быть установлен точный диагноз МСС.

Диагностические критерии микрососудистой стенокардии

1. Симптомы ишемии миокарда:

- а) стенокардия при нагрузке и/или в покое;
- б) эквиваленты стенокардии (одышка).

2. Отсутствие обструктивного поражения КА (стенозирование < 50% или FFR > 0,80) по данным:

- а) компьютерной томографической коронароангиографии (КТ-КАГ);
- б) инвазивной КАГ.

3. Объективные признаки ишемии миокарда:

- а) ишемическое смещение сегмента ST во время приступа стенокардии;
- б) стресс-индуцируемая боль в груди (стенокардия) и/или ишемические изменения на ЭКГ при наличии или отсутствии преходящего/обратимого нарушения перфузии миокарда и/или нарушения движения стенки сердца при проведении динамической визуализации.

4. Признаки нарушения коронарной микрососудистой функции:

а) снижение CFR (в зависимости от используемого метода $\leq 2,0$ или $\leq 2,5$);

б) коронарный микрососудистый спазм, определяемый как появление симптомов, ишемия на ЭКГ в отсутствие спазма эпикардиальной КА при проведении теста с ацетилхолином;

с) патологический индекс микрососудистого сопротивления (index microvascular resistance, IMR) > 25;

д) феномен замедленного коронарного кровотока, определяемый как количество кадров TMI (TIMIframecount) > 25.

Кроме того, указывается, что поскольку многие пациенты с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) имеют симптомы одышки на фоне необструктивной ИБС и низкой частоты сердечных сокращений, необходимо рассмотреть возможность измерения конечно-диастолического давления ЛЖ (в норме ≤ 10 мм рт. ст.) и уровня гормона NT-proBNP (в норме < 125 пг/мл) с целью дифференцированного диагноза с МСС. Коронарная МСД может являться ишемическим эквивалентом на фоне диастолической дисфункции ЛЖ с увеличенным конечно-диастолическим давлением, что повышает риск развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

Окончательный диагноз устанавливается при наличии всех 4-х критериев. Если присутствуют только критерии 1 (симптомы ишемии) и 2 (отсутствие обструктивного поражения КА) совместно с критерием 3 (объективные признаки ишемии миокарда) или 4 (доказательства МСД), говорят о предполагаемой МСС. Также отмечено, что признаки ишемии могут присутствовать, но не являются обязательными (в тех случаях, когда результаты нагрузочных стресс-тестов, например, выглядят сомнительно), однако необходимы доказательства нарушения микрососудистой функции. То есть, для утверждения окончательного диагноза МСС получают **расчетные показатели (CFR, IMR), которые позволяют объективизировать коронарную МСД.**

В большом количестве исследований установлена связь симптомов МСС с анамнезом овариэктомии, а также корреляционная взаимосвязь с дефицитом эстрогенов у пациенток с ангиографически неизменными КА. Тем не менее несмотря на то что МСС чаще встречается у женщин в пери- и постменопаузе, чем среди мужского населения, заболевание не должно рассматриваться исключительно женским. Показано, что у мужчин распространенность ИНОСА сопоставима с женщинами, однако мужчины, по всей вероятности, имеют более высокую частоту эпикардиального коронарного спазма и более низкую – микрососудистого [13].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА INOCA

Исходя из определения, диагностика INOCA требует, в первую очередь, исключения обструктивного, ограничивающего кровотоки, атеросклеротического поражения коронарного русла как возможной причины ишемических симптомов. Это осуществляется с помощью традиционной КАГ или КТ-КАГ. У пациентов **без обструктивной ИБС** во время диагностической КАГ могут определяться следующие варианты: неизмененные, с небольшим (стеноз до 30% диаметра), «средней» степени (30%–50%) или диффузным поражением эпикардиальные КА. В некоторых случаях одной только анатомической оценки стеноза будет недостаточно, необходимо объективно продемонстрировать, что, например, диффузное поражение или стенозы «средней» степени тяжести не ограничивают кровотоки, измерив для этого во время проведения КАГ FFR. Если $FFR > 0,80$ или у пациента ангиографически неизмененные/малоизмененные КА, то наличие симптомов и признаков ишемии миокарда должны являться поводом для рассмотрения коронарной МСД / эпикардиальной сосудистой дисфункции в качестве причины стенокардии. Следует также учесть, что в присутствии дисфункции микрососудов в виде сниженной вазодилатации очень вероятно недооценка по величине FFR гемодинамической значимости стеноза, поскольку в этом случае увеличенное сопротивление микрососудов может привести к так называемой *псевдонормализации показателя FFR*. Данный факт еще раз подчеркивает важность объективной оценки и диагностики вазомоторных нарушений в системе микроциркуляции при обследовании пациента со стенокардией.

Методы выявления ишемии миокарда

Одной из задач при постановке диагноза стенокардии без обструктивного поражения КА является верификация ишемии миокарда.

Диагностика ишемии при микрососудистой стенокардии

Объективные признаки ишемии у лиц с МСС могут быть получены следующим образом: с помощью регистрации ЭКГ в покое (во время болевого приступа) или во время проведения стресс-теста; путем неинвазивной динамической визуализации миокарда радионуклидными методами (однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)),

магнитно-резонансной томографией (МРТ), высокочастотной трансторакальной стресс-эхокардиографией (ЭхоКГ), в том числе с контрастированием. При этом стандартные неинвазивные стресс-тесты, как с визуализацией, так и без, имеют достаточно ограниченную точность верификации ишемии, обусловленной микрососудистой дисфункцией, с общей чувствительностью всего 41% и специфичностью 57% [14]. Во время исследования у пациентов с МСС обычно возникают изменения сегмента ST на ЭКГ и приступ стенокардии, но только приблизительно у 30% из них будут наблюдаться преходящие дефекты субэндокардиальной перфузии, еще реже можно увидеть регионарные аномалии движения стенок миокарда. Визуальная картина резко отличается от нарушений, наблюдаемых при ишемии, вызываемой эпикардиальными стенозами, поскольку все неинвазивные визуализирующие методы ориентированы в первую очередь на обнаружение относительно больших *регионарных различий* перфузии и/или движения стенки ЛЖ в зонах кровоснабжения стенозированной эпикардиальной КА. Дисфункция микрососудов, напротив, вызывает развитие функционального шунтирования с неоднородностью кровотока, а поэтому и с так называемым «мозаичным» распределением дефектов перфузии *всей субэндокардиальной зоны*. Это объясняет нормальные результаты обследования с помощью визуализирующих методов, не обладающих достаточной разрешающей способностью для диффузных, генерализованных, затрагивающих весь ЛЖ микрососудистых нарушений. При этом речь идет о выявлении данными методами исследования ишемии в результате нарушенной вазодилатации микрососудов (нарушение сосудорасширяющей способности или повышенное микрососудистое сопротивление).

Диагностика ишемии при вазоспастической стенокардии

Регистрация ЭКГ в момент спонтанного болевого приступа ВСС возможна, но не всегда. Поэтому диагностика ишемии у лиц с ВСС в настоящее время основывается на неинвазивном тестировании с провокацией вазоспазма с помощью интракоронарного введения ацетилхолина при клиническом подведении на коронарный вазоспазм, что будет далее рассмотрено подробно [8]. Несмотря на наличие предложенных неинвазивных методов провокации вазоспазма (например, трансторакальная ЭхоКГ с внутривенным введением эргоновина и др.), инвазивный тест является «золотым» стандартом и отличается высокой точностью диагностики в соответствии с вышеперечисленными критериями

ВСС с чувствительность 90% и специфичностью 99% [15].

Таким образом, можно констатировать, что у пациентов с INOCA степень выраженности ишемии в неинвазивных стресс-тестах имеет прогностическое значение, но важно понимать, что полученный нормальный результат не исключает в качестве причины стенокардии вазомоторную дисфункцию. Поэтому для выявления последней необходимо провести комплексное обследование с **количественной оценкой коронарной микрососудистой дисфункции и коронарного вазоспазма**, как субэпикардального, так и микрососудистого.

Методы выявления коронарной вазомоторной дисфункции

Прямая анатомическая визуализация коронарной микроциркуляции (< 500 мкм) *in vivo* в настоящее время технически все еще невозможна из-за ограничений пространственного разрешения и контрастного затемнения КАГ/КТ-КАГ. Не в последнюю очередь именно из-за того, что микрососуды невидимы доступными прижизненными методами обследования, коронарная МСД, а вместе с ней и МСС, исторически недооценивались. Поэтому конкретные механизмы, действующие у того или иного пациента с INOCA, верификация диагноза, скорее всего, так и останутся неизвестными, если диагностический подход не будет выходить за рамки проведения стандартного коронароангиографического обследования. В этой связи существует альтернативный подход: коронарную микроциркуляцию с помощью инвазивных методов или неинвазивно путем динамической визуализации можно оценить косвенно на основании характеристик миокардиального кровотока, отражающих функциональное состояние микрососудов [12]. Предполагается, что в отсутствии обструктивной ИБС любое снижение кровотока вызвано нарушением коронарной микроциркуляции.

Имеется несколько неинвазивных и инвазивных способов верификации коронарной вазомоторной дисфункции. Несмотря на то, что каждый из них не лишен как преимуществ, так и недостатков, благодаря этим методикам сегодня признается, что пациенты могут иметь и различные варианты дисфункции микрососудов, и различные эндотипы INOCA в целом.

Неинвазивные методы оценки коронарной микрососудистой дисфункции

В клинической практике неинвазивное измерение коронарной МСД основано на принципе анализа резерва коронарного кровотока – CFR.

Основным механизмом увеличения коронарного кровотока во время повышенной метаболической активности сердца является дилатация микрососудов сопротивления, снижение которой может привести к развитию стенокардии. Поэтому чтобы доказать, что причиной стенокардии у пациентов без эпикардальной коронарной обструкции является **нарушенная микрососудистая вазодилатация**, измеряют скорость коронарного кровотока в состоянии покоя, при максимальной вазодилатации (гиперемии) и определяют величину CFR, являющуюся отношением максимального кровотока после индукции гиперемии (на фоне внутривенного введения вазодилататора) к абсолютному кровотоку в состоянии покоя.

Величина CFR отражает способность обеспечивать нормальную перфузию, характеризуя в целом крупные эпикардальные КА и микроциркуляцию. Однако если исключено обструктивное поражение, снижение CFR будет являться маркером коронарной МСД. Точно так же при нормальном значении FFR (> 0,80) промежуточных стенозов CFR определяется, в основном, состоянием микрососудистой системы. Значение CFR менее 2,0 считается патологическим.

Максимальная вазодилатация и гиперемия, необходимые для расчета CFR, достигаются внутривенным введением эндотелий-независимых вазодилататоров, таких как аденозин/регаденозон/дипиридамол. Наиболее часто используют аденозин в дозе 140 мкг/кг/мин, обеспечивающей максимальное расширение микрососудов [16]. Преимуществом аденозина является короткий период полувыведения (около 10 секунд) по сравнению с альтернативными препаратами, что позволяет быстро купировать побочные явления и при необходимости повторить тест в течение того же сеанса исследования.

Доказано возрастание кардиоваскулярных рисков при снижении величины CFR, причем особенно следует подчеркнуть то, что пациенты с низким CFR имеют повышенный риск неблагоприятных исходов не зависимо от ангиографической тяжести обструктивного поражения, если оно присутствует [17]. Более того, результаты исследований среди женщин, в отличие от мужчин, демонстрируют связь более высокого риска сердечно-сосудистых событий с тяжелым нарушением CFR, но не с обструктивным поражением при ИБС [18].

Неинвазивные методы, применяемые для оценки CFR, представлены в таблице 1. Важным общим ограничением всех неинвазивных измерений является то, что они могут оценивать только CFR, в то время как данные инвазивных вазомоторных тестов показывают, что у большинства пациентов с подозрением INOCA наблюдается положительный

Таблица 1.
Преимущества
и недостатки
неинвазивных
методов оценки
резерва коронарного
кровотока

МЕТОДЫ	ЗА	ПРОТИВ
Трансторакальная доплерография коронарных артерий	<ul style="list-style-type: none"> Низкая стоимость обследования Отсутствие ионизирующего излучения Потенциально широкий доступ Хорошая воспроизводимость и сопоставимость с инвазивным измерением Прогнозирование неблагоприятного исхода 	<ul style="list-style-type: none"> Требуется опыт исследователя Более выполнимо для ПМЖВ, менее – для других артерий
Миокардиальная контрастная ЭхоКГ	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие ионизирующего излучения Потенциально широкий доступ 	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие клинической валидации Сообщается о редких, но серьезных побочных реакциях на некоторые ультразвуковые контрастные вещества
ПЭТ	<ul style="list-style-type: none"> Хорошо проверен, точность и воспроизводимость Высокая чувствительность, пространственное разрешение Сниженная доза облучения в аппаратах нового поколения Прогнозирование неблагоприятного исхода 	<ul style="list-style-type: none"> Низкая доступность Высокая стоимость обследования Ионизирующее излучение
МРТ	<ul style="list-style-type: none"> Лучшая доступность, чем ПЭТ Дешевле, чем ПЭТ Высокое пространственное и временное разрешение Отсутствие ионизирующего излучения 	<ul style="list-style-type: none"> Артефакты темного края в субэндокарде необходимо отличать от истинных дефектов перфузии Отсутствует валидация и исследования воспроизводимости
КТ-КАГ	<ul style="list-style-type: none"> Анатомическая оценка артерий Высокая чувствительность при ишемической болезни сердца Высокая чувствительность к атеросклеротической бляшке 	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствует достаточная информация по коронарным вазомоторным исследованиям Ионизирующее излучение Потребность в контроле сердечного ритма и бета-адренергической блокаде Ложноотрицательные результаты
Измерение CFR на основе КТ-КАГ	<ul style="list-style-type: none"> Возможность сочетать точную анатомическую и функциональную оценку миокарда и коронарных артерий 	<ul style="list-style-type: none"> Высокая доза облучения Повышенная доза контрастного вещества Потребность в контроле сердечного ритма и бета-адренергической блокаде Требуется дальнейшая клиническая валидация Недостаток рандомизированных исследований
ОФЭКТ	<ul style="list-style-type: none"> Очень высокая чувствительность Высокая специфичность Относительная доступность метода Возможность расчета абсолютного миокардиального кровотока 	<ul style="list-style-type: none"> Ослабление излучения при прохождении через ткани Ионизирующее излучение
ОФЭКТ/КТ	<ul style="list-style-type: none"> Коррекция поглосщения излучения Повышение специфичности Высокая чувствительность 	<ul style="list-style-type: none"> Ионизирующее излучение
ПЭТ/КТ	<ul style="list-style-type: none"> Высокая точность в выявлении дефектов перфузии Анатомическая оценка коронарных артерий Возможность оценки метаболизма кардиомиоцитов 	<ul style="list-style-type: none"> Ионизирующее излучение Высокая стоимость обследования
ПЭТ/МРТ	<ul style="list-style-type: none"> Пониженное ионизирующее излучение Высокое пространственное и временное разрешение 	<ul style="list-style-type: none"> Высокая стоимость обследования

Адаптировано из Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur. Heart J, 2020, vol. 41, no. 37, pp. 3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503. [2].

Примечания: ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, Эхо-КГ – эхокардиография, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, КТ – компьютерная томография, КТ-КАГ – компьютерная томографическая коронароангиография, CFR – резерв коронарного кровотока.

METHODS	PRO	CONS
TTDE	<ul style="list-style-type: none"> • Low cost • Lack of ionizing radiation • Potentially broad access • Good reproducibility and validity against invasive measures • Proven predictive of adverse outcome 	<ul style="list-style-type: none"> • Requires extensive training • More feasible on LAD, less satisfactory on the other arteries
MCE	<ul style="list-style-type: none"> • Lack of ionizing radiation • Potentially broad access 	<ul style="list-style-type: none"> • No clinical validation • Rare but severe adverse reactions are reported to some ultrasound contrast agents
PET	<ul style="list-style-type: none"> • Well-validated, accurate and reproducible • High-sensitivity, spatial resolution • Reduced radiation dose with new generation machines • Proven predictive of adverse outcome 	<ul style="list-style-type: none"> • Less availability • High cost of examination • Ionizing radiation
MRI	<ul style="list-style-type: none"> • Better availability than PET • Less expensive than PET • High spatial and temporal resolution • Lack of ionizing radiation 	<ul style="list-style-type: none"> • Dark rim artefacts in the sub-endocardium need to be differentiated from true perfusion defects • Lacks validation and reproducibility studies
CCTA	<ul style="list-style-type: none"> • Anatomical test • High sensitivity for coronary artery disease • High sensitivity for coronary atherosclerotic plaque 	<ul style="list-style-type: none"> • Lacks information on coronary vasomotion • Ionising radiation exposure • Needs for heart rate control and beta-adrenergic blockade • False negative results
CT-derived CFR	<ul style="list-style-type: none"> • Opportunity to combine accurate anatomic and functional assessments of both the myocardium and the coronary arteries 	<ul style="list-style-type: none"> • High effective radiation dose • Increased contrast medium dose • Needs for heart rate control and beta-adrenergic blockade • Required further clinical validation • Lacks evidence from randomised trials
SPECT	<ul style="list-style-type: none"> • Very high sensitivity • High specificity • Relative availability of the method • Ability to calculate absolute myocardial blood flow 	<ul style="list-style-type: none"> • Attenuation of radiation when passing through tissue • Ionizing radiation
SPECT/CT	<ul style="list-style-type: none"> • Correction of radiation absorption • Increased specificity • High sensitivity 	<ul style="list-style-type: none"> • Ionizing radiation
PET/CT	<ul style="list-style-type: none"> • High accuracy in detecting perfusion defects • Anatomical evaluation of the coronary arteries • Ability to assess the metabolism of cardiomyocytes 	<ul style="list-style-type: none"> • Ionizing radiation • High cost of examination
PET/MRI	<ul style="list-style-type: none"> • Reduced ionizing radiation • High spatial and temporal resolution 	<ul style="list-style-type: none"> • High cost of examination

Table 1.
Pros and cons
of non-invasive
techniques to evaluate
coronary flow reserve

Adapted from Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur. Heart J*, 2020, vol. 41, no. 37, pp. 3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503. [2].

Note: LAD – left anterior descending coronary artery, TTDE – transthoracic Doppler echocardiography, MCE – myocardial contrast echocardiography, PET – positron emission tomography, MRI – magnetic resonance imaging, SPECT – single photon emission computed tomography, CT – computed tomography, CCTA – coronary computed tomographic angiography, CFR – coronary flow reserve.

тест на провокацию вазоспазма (эпикардиального/микрососудистого), свидетельствующий о **патологической вазоконстрикции**. Так, в японском исследовании у пациентов с коронарной МСД спазм КА обнаружен в 78–82% случаев, нарушенная вазодилатация – в 42–44% [19]. Для неинвазивной оценки коронарного спазма теоретически допустимо введение только эргоновина из-за короткого периода полувыведения ацетилхолина. Однако эргоновин способен вызвать многососудистый спазм. В этих случаях сублингвальное или внутривенное введение антидота может оказаться неэффективным и привести к развитию опасных осложнений.

Кроме того, неинвазивно отличить очаговый и диффузный эпикардиальный или микрососудистый и эпикардиальный вазоспазм также не представляется возможным. Поэтому данный вариант исследования в настоящее время не применяется.

Использование ПЭТ позволяет дать точную, хорошо воспроизводимую количественную оценку глобального миокардиального кровотока и CFR с анализом величины (мл в минуту) на грамм ткани миокарда в состоянии покоя и во время фармакологического расширения сосудов за одно исследование, являясь «золотым» стандартом диагностики состояния перфузии [20]. При этом оце-

ниваются зоны кровоснабжения миокарда всеми тремя КА, что более точно характеризует микрососудистую дисфункцию в тех редких случаях, когда наблюдается неоднородность локализации патологии. Метод валидизирован и имеет высокую корреляцию с данными, полученными в инвазивных исследованиях CFR. Тем не менее широкое применение ПЭТ ограничено низкой доступностью ввиду высокой себестоимости обследования, длительностью процедуры, а также наличием радиационной нагрузки. Новое поколение высокочувствительных 3D ПЭТ-сканеров позволяет снизить дозу облучения с сохранением высокого качества измерения [21].

Кардиальная МРТ является идеальным неинвазивным методом оценки коронарной МСД, позволяющим обнаружить дефекты перфузии миокарда с высоким пространственным разрешением, исследуя трансмуральный кровоток без воздействия ионизирующего излучения, с возможностью комплексного анализа структуры и функции сердца. Полуколичественно определяют индекс резерва миокардиальной перфузии, альтернативу CFR. Однако полуколичественная оценка имеет ограниченную значимость, поскольку расчет данного показателя зависит от состояния перфузии в покое и не позволяет отличить, вызвано ли его снижение исходно усиленной перфузией в покое или снижением на фоне гиперемии. Кроме того, существует нелинейная зависимость между концентрацией контраста в тканях и интенсивностью МРТ-сигнала [22]. Поэтому были введены количественные измерения, позволяющие проводить оценку абсолютного миокардиального кровотока в состоянии покоя и стресса, подобно ПЭТ [23]. Наряду с перфузионной МРТ перспективен другой метод – T1-картирование с выполнением вазодилататорного стресса, позволяющий дифференцировать микрососудистую ишемию, используя время релаксации T1 без применения гадолиниевого контраста [24]. Различия в диагностических характеристиках картирования перфузионной МРТ и стресс-T1 обусловлено разными механизмами обнаружения ишемии. Помимо более высокой диагностической эффективности бесконтрастный метод устраняет ограничения оценки миокардиального кровотока с применением гадолина, включая артефакты визуализации, длительное время сканирования и вариативность интерпретации результатов между исследователями [25].

Эхокардиографически с помощью импульсно-волнового доплера в покое и после введения дипиридамола/аденозина можно оценивать скорость коронарного кровотока в левой передней нисходящей КА. В отсутствие обструктивного эпикардиального сте-

ноза соотношение гиперемированного кровотока к абсолютному в состоянии покоя является показателем функции микрососудов. Измерения обычно проводятся в дистальной части КА, поскольку эта позиция за счет близости к грудной стенке позволяет правильно визуализировать. Огибающая и правая КА визуализируются менее, чем в 80% случаев, поэтому данный метод не подходит для диагностики обструктивной ИБС. Ультразвуковая картина скорости кровотока двухфазная, с большим диастолическим компонентом, по причине чего исследуется только диастолическая составляющая [26]. Преимуществами метода являются его низкая стоимость, простота применения, отсутствие ионизирующего излучения и потенциально широкий доступ. Однако имеется зависимость качества изображений от оператора и эхокардиографической визуализации, что может стать проблемой при наличии плохого ультразвукового окна. Тем не менее появляется все больше доказательств того, что сниженный индекс резерва скорости коронарного кровотока, рассчитанный подобным образом, позволяет идентифицировать МСС и стратифицировать риск неблагоприятных событий. Этот метод получил широкое распространение в клиниках, где стресс-ЭхоКГ часто используется в диагностике обструктивной ИБС. В таких случаях дополнительная оценка коронарной микрососудистой функции улучшает стратификацию кардиоваскулярного риска, независимо от регионарной дисфункции во время проведения стресс-ЭхоКГ с добутамином [27].

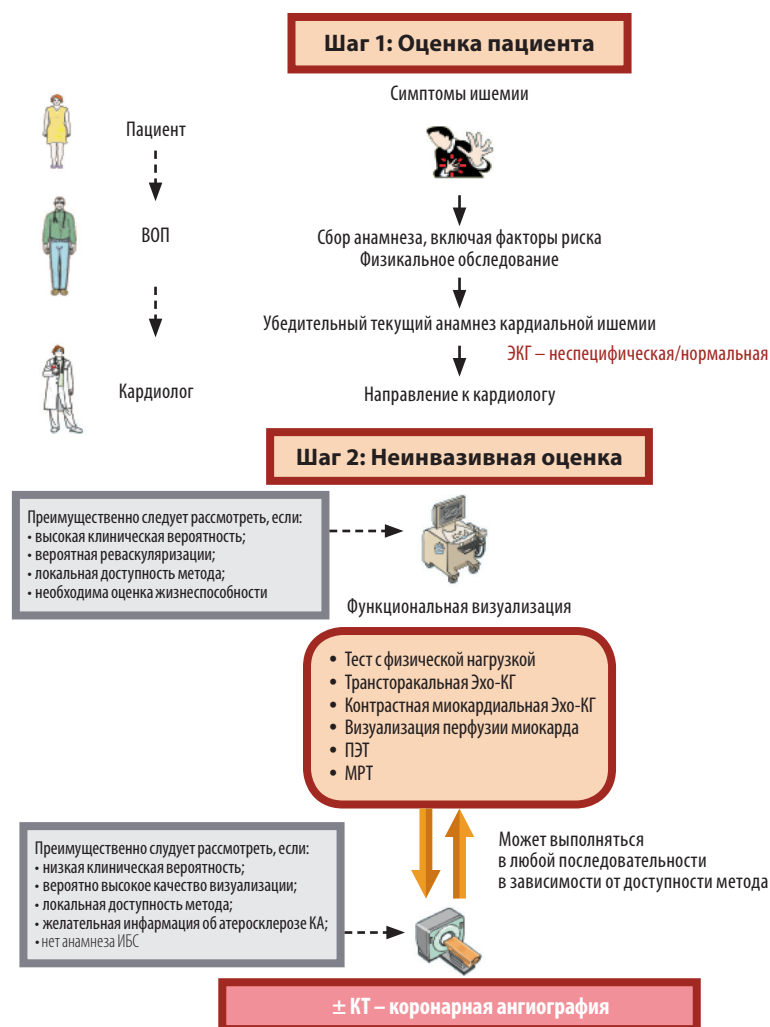
Миокардиальную контрастную стресс-ЭхоКГ можно использовать для количественной оценки глобального резерва перфузии, который с помощью непрерывной инфузии газонаполненных микропузырьков, сходных по размеру и реологическим свойствам с эритроцитами и обнаруживаемых в миокарде с помощью высокоинтенсивных ультразвуковых импульсов, позволяет оценивать перфузию в реальном времени. Отсутствуют крупные исследования с валидизацией данного метода, тем не менее по результатам существующих на сегодняшний день работ, введение контраста значительно улучшает визуализацию границ эндокарда, увеличивает количество пригодных для анализа сегментов ЛЖ и повышает достоверность обнаружения нарушений, особенно у пациентов с неоптимальной визуализацией сердца [28, 29]. Информативность контрастной стресс-ЭхоКГ значительно повышается, если осуществить комбинацию исследования с отслеживанием спеклов, что дополнительно позволяет провести количественный анализ патологических отклонений и уменьшить межоператорскую вариабельность оценки сократимости, перфузии и деформации миокарда [30, 31].

Перфузионная динамическая КТ с анализом первого прохождения контраста основана на том же принципе, что и МРТ с (полу-)количественной оценкой миокардиального кровотока и резерва кровотока [32]. Современные компьютерные томографы имеют пространственное разрешение 0,5 мм с отслеживанием разницы затухания между эндокардом и эпикардом. В настоящее время получены доказательства отличной возможности определять зоны дефектов перфузии миокарда методом объемной КТ сердца (640 срезов толщиной 0,5 мм за один сердечный цикл) в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом (АТФ) (Минасян А. А., Соболева Г. Н., 2022). Принимая во внимание то, что методика позволяет проанализировать анатомию эпикардиальных КА и функцию микрососудов в одном исследовании, КТ может иметь большие перспективы в комплексной оценке пациентов с подозрением на МСС. Однако при всей привлекательности следует помнить, что данные преимущества достигаются более высокой дозой облучения пациента. Долгосрочный кумулятивный риск осложнений от ионизирующего излучения дополняется риском йодсодержащей контраст-опосредованной нефропатии, а также отсутствием возможности повторить функциональное исследование, если оно не явилось диагностическим. Кроме того, быстрый поток контрастного вещества через микроциркуляторное русло само по себе может вызвать преходящие функциональные вазомоторные изменения, вазодилатацию эпикардиальных КА, нарушающих нормальную физиологию с неадекватной дальнейшей оценкой кровотока [33].

Методика ОФЭКТ в анализе коронарной МСД в прошлом имела ограниченную диагностическую ценность из-за используемых для визуализации миокарда радиофармпрепаратов на основе технеция, обладающих низкой экстракцией при первом прохождении, снижением поглощения на высоких скоростях потока, но значительным поглощением печенью и кишечником. Эти факторы, наряду с плохими временным разрешением и чувствительностью камеры, объясняли не удовлетворительную количественную оценку миокардиального кровотока [33]. Однако, благодаря недавнему появлению твердотельных кадмий-цинк-теллуридных детекторов (CZT) и высокочувствительных кардиологических камер, динамическую ОФЭКТ стало возможно использовать для количественной оценки коронарной МСД. Как было показано в проспективном исследовании WATERDAY, метод при сравнении с ПЭТ с 150-водой имеет высокую диагностическую ценность [34]. Поэтому с помощью ОФЭКТ сердца, применяя различные вазодилататоры (аденозин/АТФ/дипиридамо), у пациентов с МСС можно выявить нарушения перфузии миокарда,

как в состоянии покоя, так и в условиях увеличения миокардиального кровотока, оценив при этом резерв перфузии с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью данных [35, 36]. Тем не менее одной из главных проблем при проведении ОФЭКТ является ослабление излучения при прохождении гамма-квантов через мягкие ткани и костные структуры, что обуславливает появление артефактов, например, у лиц с увеличенными массой тела или молочными железами. В результате специфичность исследования снижается. Избежать этого позволяют гибридные способы визуализации.

Перспективными являются интенсивно развивающиеся такие инновационные методы исследования, как ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ, совмещающие анатомию-топогра-

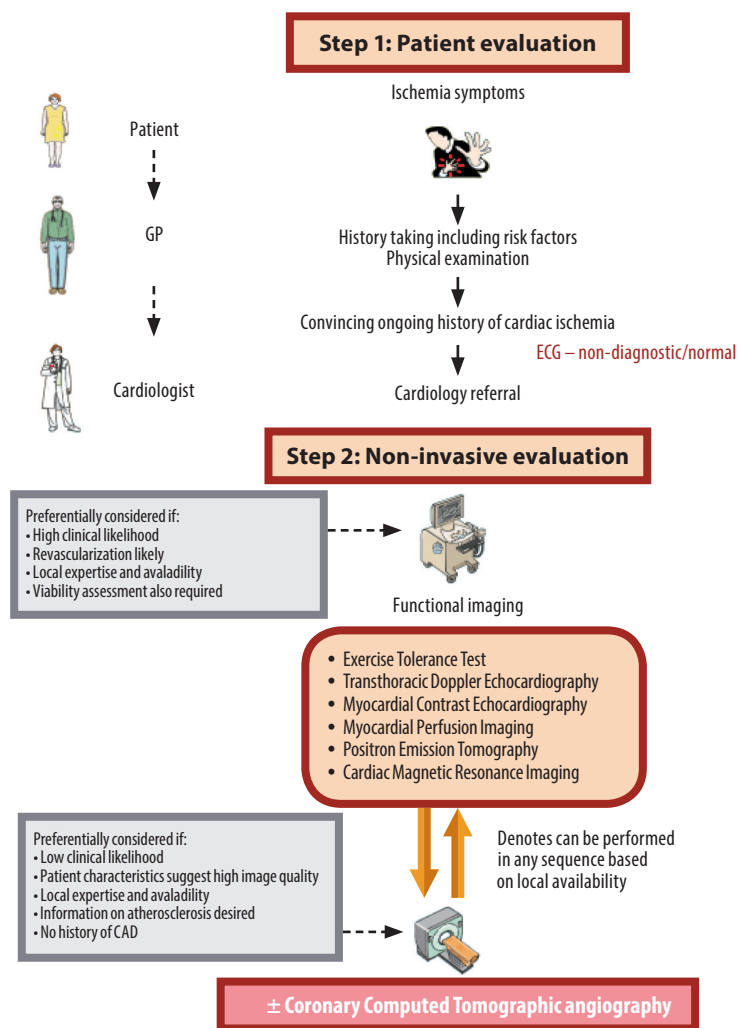


Примечания:

ВОП – врач общей практики, ЭКГ – электрокардиограмма, КТ-КАГ – компьютерная томографическая коронароангиография, КА – коронарные артерии, Эхо-КГ – эхокардиография, ПЭТ – позитронная эмиссионная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография.

Адаптировано из Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur.Heart J., 2020, vol. 41, no. 37, pp. 3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503.[2].

Рисунок 1. Инвазивная оценка INOCA



Notes:

GP – general practitioner, ECG – electrocardiogram.

Abridged from Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur. Heart J, 2020, vol. 41, no. 37, pp. 3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503. [2].

Figure 1. Non-invasive evaluation of INOCA

фическое и функционально-тканевое исследование сердца, в том числе на молекулярно-клеточном уровне. Так, перфузионная, синхронизированная с ЭКГ, ОФЭКТ с радиофармпрепаратами, тропными к неповрежденным кардиомиоцитам, в комбинации с рентгеновской КТ позволяет регистрировать и регионарные, и диффузные нарушения перфузии в покое и в условиях увеличения миокардиального кровотока. В исследованиях доказано, что использование данной методики с коррекцией поглощения излучения более точно определяет локализацию и характер выявленных нарушений перфузии у пациентов с необструктивным поражением КА, верифицируя МСС [37].

Выбор метода инструментального обследования продиктован доступностью аппаратуры, опытом исследователя, клинической

ситуацией, необходимостью повторного динамического обследования, а также пожеланиями самого пациента. Вариант алгоритма неинвазивного обследования представлен на рисунке 1. Согласно последним рекомендациям [1], первая линия тестирования при подозрении на ИБС (с учетом претестовой и клинической вероятности) может быть неинвазивной. В дальнейшем у пациентов без обнаружения обструктивного поражения по данным КТ-КАГ и/или с отсутствием регионарной преходящей ишемии во время функциональных проб, но с наличием симптомов стенокардии, следует рассмотреть проведение функционального обследования на предмет выявления вазомоторных нарушений с помощью неинвазивных методов или инвазивно.

Инвазивное тестирование коронарной вазомоторной дисфункции (эпикардальной и микрососудистой)

Комплексная инвазивная оценка функции сосудов включает тестирование двух основных механизмов:

- ✓ нарушения эндотелий-независимой микрососудистой вазодилатации, которая определяется величиной резерва коронарного кровотока (CFR) и индекса микрососудистого сопротивления (IMR) с использованием вазодилаторов (аденозин);
- ✓ нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации, которая оценивается наличием индукции микрососудистого или эпикардального спазма после интракоронарного введения ацетилхолина («золотой стандарт» оценки эндотелий-зависимого расширения коронарных сосудов).

Сниженный CFR во время теста с аденозином или микрососудистый спазм во время провокационного теста с ацетилхолином свидетельствуют о функциональной коронарной МСД, повышенный IMR – о наличии фиксированных структурных изменений микроциркуляции.

Стандартным критерием для МСС является документация сниженного CFR и/или возникновение микрососудистого спазма. Однако если эндотелий-независимая вазодилатация с помощью аденозина может быть оценена и неинвазивными визуализирующими методами (что было рассмотрено выше), то ацетилхолин можно вводить только во время инвазивной КАГ. Поэтому еще раз следует подчеркнуть, что без использования теста с ацетилхолином МСС, развивающаяся по механизму микрососудистого спазма, может быть «пропущена».

Многим пациентам в ходе диагностического поиска будет проводиться инвазивная КАГ, что дает возможность в том числе оценить кровотоки функционально, используя

инвазивные методы. У пациентов с симптомами, но без обструктивных поражений КА, такое **комплексное инвазивное тестирование на эндотипы INOCA называется внутрикоронарным функциональным тестированием (ICFT)**. Если обратиться к руководству ЕОК 2019 г. по хроническим коронарным синдромам, то в нем имеется рекомендация Па (следует рассмотреть) измерения CFR и/или микрососудистого сопротивления на основе использования внутрикоронарного проводника у пациентов со стойкими симптомами и ангиографически неизменными / умеренным стенозированием, не ограничивающим кровоток, КА. Тестирование интракоронарного ацетилхолина подтверждается рекомендацией Пб (можно рассматривать) для оценки коронарного микрососудистого спазма, а для пациентов, у которых предполагается ВСС, рекомендацией Па – с целью выяснения как эндотелий-зависимых, так и эндотелий-независимых механизмов коронарной МСД [1].

Мощный эндотелий-независимый вазодилататор коронарной микроциркуляции аденозин в катетеризационной лаборатории используется для оценки CFR, IMR и FFR, ацетилхолин – для провокации сосудистого спазма. Нормальным считается индуцированный аденозином CFR > 2,5. Несмотря на присутствующие в исследованиях некоторые различия пороговых значений, в настоящее время существует консенсусное мнение о том, что величину CFR < 2,0 (в пробе с аденозином) следует рассматривать как свидетельство нарушения дилатации коронарных микрососудов [12]. Показатели между 2,0 и 2,5 имеют пограничное клиническое значение.

CFR инвазивно может быть рассчитан двумя способами:

- прямым методом измерения скорости коронарного кровотока с помощью интракоронарного доплеровского проводника (отношение пиковой скорости потока при гиперемии к скорости потока в состоянии покоя), помещенного в исследуемую КА (CFR Doppler) [38];

- косвенно методом термодилуции с помощью проводника, дистальный датчик которого предназначен для измерения как температуры, так и давления (среднее время прохождения болюса физраствора комнатной температуры в состоянии покоя, деленное на среднее время прохождения на фоне гиперемии) (CFR Themo). Большинство исследований, демонстрирующих прогностическую ценность CFR на основе термодилуции, использовали пороговое значение 2,0. Этот метод является наиболее широко используемым в оценке коронарного кровотока, поскольку дает возможность одновременно измерить и FFR с целью исключения или подтверждения наличия гемодинамически значимого стеноза КА [39]. Однако в настоящее время

неясно, какой из двух методов измерения более надежен в определении истинного CFR.

Поскольку величина CFR зависит от состояния и эпикардиальных КА, и микрососудов, в ряде случаев расширение крупных КА при инфузии вазодилататора (невыраженное у пациентов с коронарной МСД) может служить причиной ложной трактовки слабого увеличения коронарного кровотока. Если присутствует гемодинамически значимый стеноз, трудно дифференцировать эпикардиальное и микрососудистое ограничение кровотока. Как упоминалось ранее, величина коронарного кровотока в состоянии покоя является еще одним важным фактором, определяющим CFR: снижение CFR может встречаться у пациентов с высокой скоростью кровотока в покое, но с практически нормальной – на фоне гиперемии [40]. В этом случае низкий CFR будет отражать ограниченный сосудорасширяющий потенциал, когда микроциркуляторное русло по тем или иным причинам (в том числе патологическим) уже расширено в состоянии покоя.

Для преодоления перечисленных ограничений были разработаны независимые от исходного коронарного кровотока параметры, оценивающие минимальное микрососудистое сопротивление во время максимальной гиперемии. Гиперемическое микрососудистое сопротивление (HMR) представляет собой отношение дистального коронарного давления к дистальной пиковой скорости коронарного кровотока, полученной с помощью доплеровского метода. В исследованиях пациентов со стенокардией и необструктивным поражением HMR > 1,9 являлся независимым предиктором рецидивов стенокардии [41]. В качестве еще одной меры сопротивления микрососудов во время гиперемии используется индекс микрососудистого сопротивления IMR, рассчитываемый на основе термодилуции путем умножения дистального коронарного давления на величину, обратную среднему времени прохождения потока во время максимальной гиперемии. Показано, что IMR, не зависящий от состояния эпикардиальных КА, обеспечивает хорошо воспроизводимую оценку МСД [42]. Повышенный IMR (≥ 25) свидетельствует о дисфункции микрососудов. У пациентов со стабильной необструктивной ИБС патологический IMR связан с худшими исходами заболевания.

Несмотря на наличие некоторых неинвазивных подходов (холодовой тест, проба с эргоновином), *инвазивное провокационное тестирование* по-прежнему считается «золотым стандартом» оценки спазма не только микрососудов, но и эпикардиальных КА. Опубликованы результаты исследований, в которых микрососудистый спазм оценивали с помощью холодного теста во время ПЭТ или МРТ. Однако относительно диагностической ценности метода данные доста-

Таблица 2.
Диагностические критерии эндотипов INOCA

№	Эндотипы INOCA	Патофизиология	Диагностические критерии
1	Микрососудистая стенокардия ^а	МСД	Диагностический проводник, аденозиновый тест <ul style="list-style-type: none"> • FFR > 0,8 • CFR < 2,0 • IMR ≥ 25^б • HMR ≥ 1,9^б Вазореактивность (ацетилхолиновый тест) <ul style="list-style-type: none"> • Нет или < 90% уменьшение диаметра • + Стенокардия • + Ишемические изменения ЭКГ
2	Вазоспастическая стенокардия	Эпикардиальный вазоспазм	Диагностический проводник, аденозиновый тест <ul style="list-style-type: none"> • FFR > 0,8 • CFR ≥ 2,0 • IMR < 25 • HMR < 1,9 Вазореактивность (ацетилхолиновый тест) <ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение диаметра ≥ 90% • + Стенокардия • + Ишемические изменения ЭКГ
3	Микрососудистая и вазоспастическая стенокардия	МСД и эпикардиальный вазоспазм	Диагностический проводник, аденозиновый тест <ul style="list-style-type: none"> • FFR > 0,8 • CFR < 2,0 • IMR ≥ 25 • HMR ≥ 1,9 Вазореактивность (ацетилхолиновый тест) <ul style="list-style-type: none"> • Нет или < 90% или ≥ 90% уменьшение диаметра • + Стенокардия • + Ишемические изменения ЭКГ
4	Несердечная боль в груди	–	Диагностический проводник, аденозиновый тест <ul style="list-style-type: none"> • FFR > 0,8 • CFR ≥ 2,0 • IMR < 25 • HMR < 1,9 Вазореактивность (ацетилхолиновый тест) <ul style="list-style-type: none"> • Нет или < 90% уменьшение диаметра • Стенокардии нет • Нет ишемических изменений ЭКГ
5	ИБС без ограничения потока ^с	Диффузный атеросклероз коронарной артерии	Диагностический проводник, аденозиновый тест <ul style="list-style-type: none"> • FFR > 0,8 • CFR ≥ 2,0 • IMR < 25 • HMR < 1,9 Вазореактивность (ацетилхолиновый тест) <ul style="list-style-type: none"> • Нет или < 90% уменьшение диаметра • Стенокардии нет • Нет ишемических изменений ЭКГ

Примечания:

а – Эндотелий-независимая МСД может быть диагностирована неинвазивно описанными методами;

б – Значения IMR и HMR представлены в таблице в качестве альтернативных мер;

с – Степень стеноза < 50% по визуальной оценке.

INOCA – ишемия без обструкции коронарных артерий, МСД – микрососудистая дисфункция, FFR – фракционный резерв кровотока, CFR – резерв коронарного кровотока, IMR – индекс микрососудистого сопротивления, HMR – индекс гиперемического сопротивления.

Адаптировано из Kunadian V., Chieffo A., Camici P.G., et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur. Heart J, 2020, vol. 41, no. 37, pp. 3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503.[2].

точно противоречивы, ряд работ демонстрирует лишь умеренную корреляцию с результатами инвазивного внутрикоронарного теста ацетилхолином, требуются дальнейшие наблюдения [43].

В отличие от эпикардиального, прямая визуализация микрососудистого спазма во время внутрикоронарного тестирования невозможна из-за ограниченного пространственного разрешения КАГ. Согласно определению COVADIS, диагноз микрососудистого вазоспазма должен быть поставлен, если ацетилхолин вызывает симптомы стенокардии, сопровождающиеся ишемическими изменениями ЭКГ без какого-либо ангиографически определяемого спазма эпикардиальных КА.

Могут применяться различные сосудосуживающие агенты, провоцирующие спазм. При проведении тестирования с ацетилхолином внутрикоронарно вводят увеличиваемые до 200 мкг дозы препарата, который у здоровых людей вызывает расширение микрососудов за счет высвобождения NO эндотелиальными клетками. Однако увеличение коронарного кровотока ниже 50% уже будет свидетельствовать о наличии коронарной МСД. В отношении использования эргоновина следует отметить, что этот препарат, связываясь с рецепторами серотонина на гладкомышечных клетках сосудов, запускает иные медиаторные механизмы, нежели ацетилхолин. Очаговые спазмы эпикардиальных КА чаще выявляются с помощью эргоновина, тогда как диффузные дистальные – с ацетилхолином. По этой причине для улучшения диагностики некоторыми исследователями рекомендуется применять в провокационных тестах оба вещества. Кроме того, если ранее практиковалось внутривенное (а значит, неселективное) введение эргоновина, которое приводило к более низкой частоте спровоцированных ответов по сравнению с интракоронарным введением, и повышенной частоте осложнений из-за эпизодов длительного вазоспазма нескольких КА, то в настоящее время рекомендовано вводить препарат только внутрикоронарно [44].

В ряде случаев во время проведения провокационного теста наблюдается появление отрицательных зубцов Т на ЭКГ, что является причиной споров о том, следует ли интерпретировать это как свидетельство микрососудистого спазма. Часто провоцируются клинические симптомы не такие, как в повседневной жизни, несмотря на появление горизонтальной депрессии сегмента ST. В этих случаях и у пациентов с неинформативными результатами теста на микрососудистый спазм (воспроизведение симптомов во время теста без признаков ишемии или признаки ишемии без симптомов) дополнительным и потенциально более объективным методом подтверждения ишемии является оценка переходящих метаболических

изменений, например, уровня лактата в коронарном синусе, а также степени насыщения крови кислородом, патологические значения которых также указывают на МСД [45]. Однако для измерения уровня лактата требуется катетеризация правых отделов сердца и коронарного синуса, а также наличие специального устройства определения величины лактата сразу после его получения, что не всегда возможно.

Алгоритм тестирования (ICFT) может выглядеть следующим образом [2]

1. Если при инвазивной КАГ выявлена промежуточная (50%-70% стеноз) степень поражения КА (а в ряде случаев допускается и при диффузном поражении, стенозах средней степени тяжести), для оценки функциональной значимости следует определять FFR.

2. При незначимых (диаметром < 50%) поражениях, промежуточных поражениях с величиной FFR > 0,8 следующим этапом внутривенно вводится ацетилхолин, который способен вызвать спазм как крупных эпикардиальных, так и микрососудов, диагностируя ВСС и МСС:

– появление ЭКГ-признаков и симптомов ишемии миокарда (приступ стенокардии) в отсутствие на КАГ спазма эпикардиальных КА свидетельствует о МСС;

– появление спазма крупных эпикардиальных КА и признаков ишемии миокарда (болевой синдром, подъем или депрессия сегмента ST на 1 мм или более / высокие зубцы Т в двух смежных отведениях) свидетельствует о ВСС.

3. При отрицательном тесте с внутривенным введением ацетилхолина (отсутствие спазма и признаков ишемии миокарда) следующим этапом исключают эндотелий-независимую МСД с помощью использования прямого вазодилатора гладкомышечных клеток (например, аденозина). Неадекватное увеличение коронарного кровотока, определяемое по величине CFR, свидетельствует об эндотелий-независимой МСД и наличии МСС.

Наилучшая последовательность инвазивной оценки при диагностике ИНОСА выбирается, исходя из опыта и предпочтений локальных центров, о чем говорится в опубликованном в 2020 г. консенсусном документе по ишемии при необструктивных КА, в разработке которого участвовали эксперты Европейской ассоциации по чрескожным сердечно-сосудистым вмешательствам (EAPCI) в сотрудничестве с Рабочей группой Европейского общества кардиологов по коронарной патофизиологии и микроциркуляции при одобрении исследовательской группой COVADIS [2]. Стандартизированные на основании проведения ICFT диагностические критерии ишемических симптомов вследствие коронарной эпикардиальной и МСД у пациентов с ангинозной болью в грудной клетке представлены в таблице 2.

Table 2.
INOCA endotypes diagnostic criteria

Nº	INOCA endotypes	Pathophysiology	Diagnostic criteria
1	Microvascular angina ^a	CMD	Diagnostic guidewire and Adenosine test • FFR > 0,8 • CFR < 2,0 • IMR ≥ 25 ⁶ • HMR ≥ 1,9 ⁶ Vasoreactivity (acetylcholine test) • No or <90% diameter reduction • + angina • + ischaemic ECG changes
2	Vasospastic angina	Epicardial spasm	Diagnostic guidewire and Adenosine test • FFR > 0,8 • CFR ≥ 2,0 • IMR < 25 • HMR < 1,9 Vasoreactivity (acetylcholine test) • ≥ 90% diameter reduction • + angina • + ischaemic ECG changes
3	Both microvascular and vasospastic angina	Both CMD and epicardial spasm	Diagnostic guidewire and Adenosine test • FFR > 0,8 • CFR < 2,0 • IMR ≥ 25 • HMR ≥ 1,9 Vasoreactivity (acetylcholine test) • No or < 90% or ≥ 90% diameter reduction • + angina • + ischaemic ECG changes
4	Non-cardiac chest pain	None	Diagnostic guidewire and Adenosine test • FFR > 0,8 • CFR ≥ 2,0 • IMR < 25 • HMR < 1,9 Vasoreactivity (acetylcholine test) • No or < 90% diameter reduction • no angina • no ischaemic ECG changes
5	Non-flow-limiting CAD ^c	Diffuse coronary artery atherosclerosis	Diagnostic guidewire and Adenosine test • FFR > 0,8 • CFR ≥ 2,0 • IMR < 25 • HMR < 1,9 Vasoreactivity (acetylcholine test) • No or < 90% diameter reduction • no angina • no ischaemic ECG changes

Notes:

a – Non endothelial dependent microvascular angina may be diagnosed non-invasively by the methods described.

b – IMR and HMR values shown in table as alternative measures of microcirculatory resistance (based on thermodilution or Doppler, respectively).

c – < 50% stenosis severity by visual assessment.

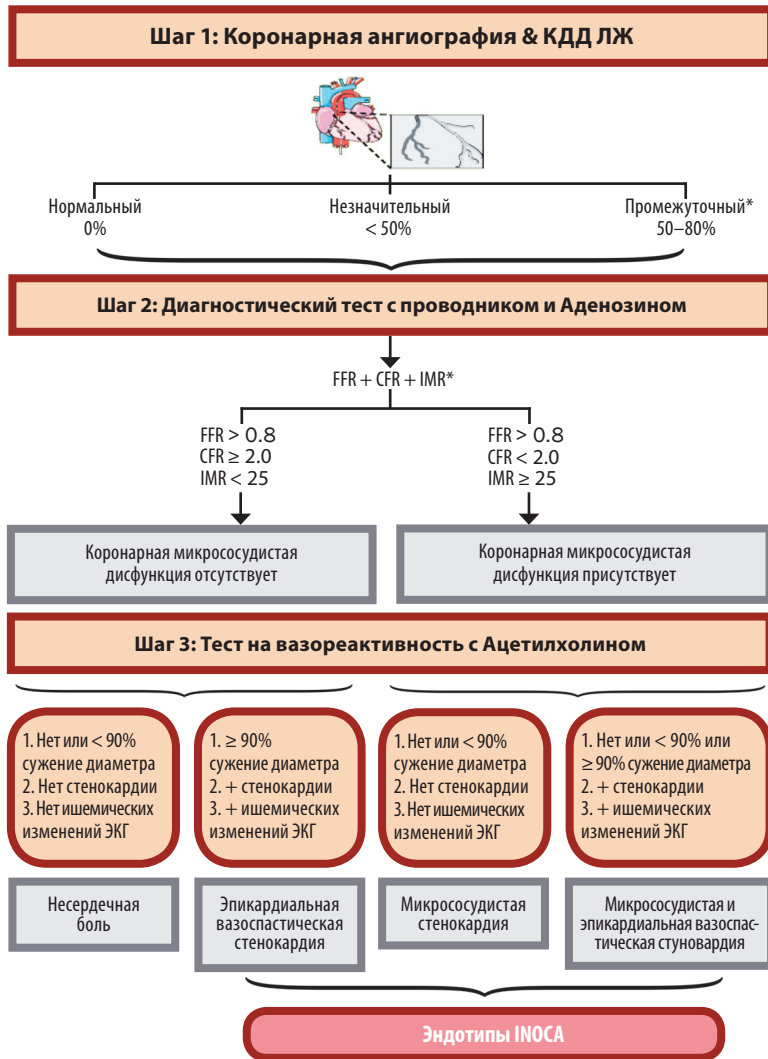
INOCA – Ischaemia with No Obstructive Coronary Artery Disease, CMD – coronary microvascular dysfunction,

FFR – fractional blood flow reserve, CFR – coronary flow reserve, IMR – microvascular resistance index,

HMR – hyperaemic myocardial velocity resistance.

Adapted from Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur. Heart J, 2020, vol. 41, no. 37, pp. 3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503. [2].

В этом же документе предлагается несколько иная последовательность действий в диагностическом алгоритме, которая подразумевает первоочередное проведение теста с аденозином, а затем уже инфузию ацетилхолина (рисунок 2). Указывается также, что лечебное учреждение может предпочесть шаги 1, 3, 2, а в целом для определения наилуч-



Примечания:

*И отрицательные результаты неинвазивного или инвазивного тестирования на эпикардальную ишемию.

*Комбинированный проводник – альтернативный вариант для измерения FFR, CFR и IMR.

КДД – конечно-диастолическое давление, ЛЖ – левый желудочек, INOCA – ишемия без обструкции коронарных артерий, МСД – микрососудистая дисфункция, FFR – фракционный резерв кровотока, CFR – резерв коронарного кровотока, IMR – индекс микрососудистого сопротивления.

Адаптировано из Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur. Heart J. 2020, vol. 41, no. 37, pp. 3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503.[2].

Рисунок 2. Инвазивная оценка INOCA

шей последовательности инвазивной оценки при диагностике INOCA необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, инвазивно можно провести оценку:

- 1) независимой от эндотелия коронарной МСД (измерение CFR, IMR), эндотелий-зависимой коронарной МСД (микрососудистый ответ на ацетилхолин), являющихся механизмами МСС;
- 2) эндотелий-зависимого ответа эпикардиальных КА на ацетилхолин, что является механизмом ВСС;
- 3) значимости промежуточных стенозов (измерение FFR), что в ряде случаев необхо-

димо для правильной интерпретации предыдущих показателей (дифференциация вклада в CFR разных сосудистых отделов).

Рассмотренные инвазивные подходы диагностики коронарных вазомоторных нарушений могут быть легко и безопасно применены на практике. Однако число центров в мире, регулярно осуществляющих коронарное функциональное тестирование, невелико. В качестве некоей альтернативы, безусловно не решающей все задачи диагностики, возможно определение задержки скорости прохождения рентген-контрастного вещества во время проведения КАГ, применяя для этого полуколичественный метод подсчета кадров TIMI, который отражает повышенное периферическое сопротивление (известно как «феномен медленного коронарного кровотока»), а также использовать метод оценки наполнения и клиренса контраста в миокарде – MBG (myocardial blush grade) [46]. Однако сегодня при оказании медицинской помощи пациентам со стенокардией без обструктивного изменения КА предпочтение должно отдаваться новым инновационным технологиям диагностики с использованием как неинвазивного, так и инвазивного оснащения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

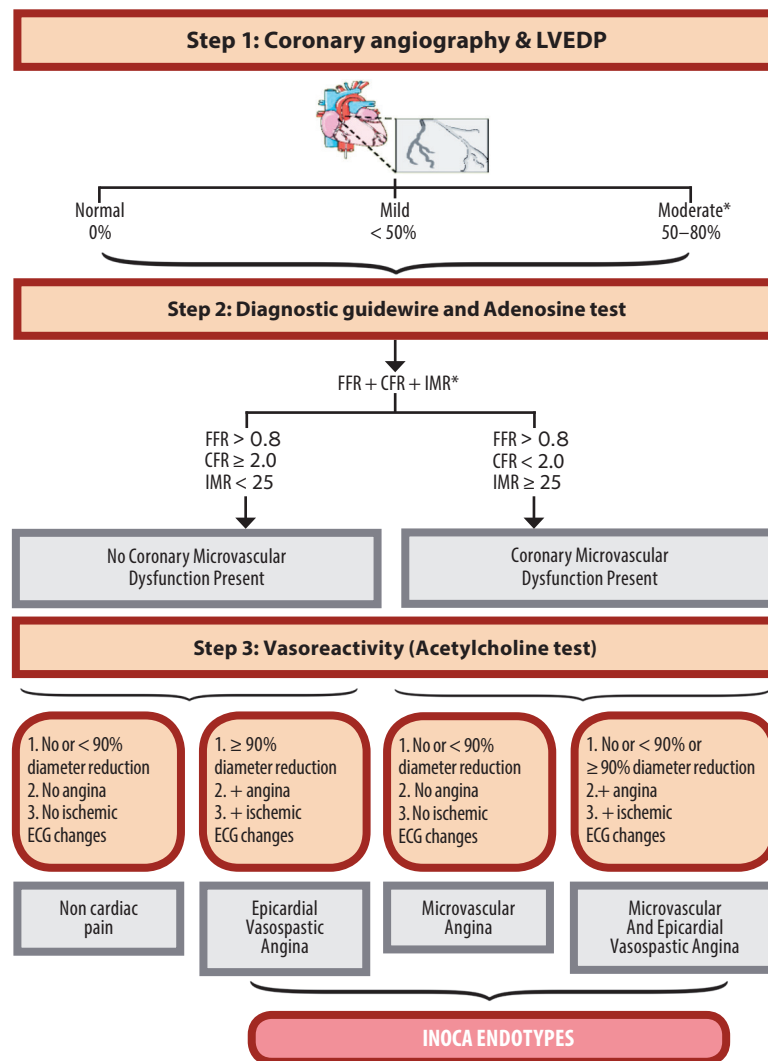
Внедрение современных диагностических возможностей расширяет определение ИБС и лучше отражает фенотипы заболевания. Имеет ли это прогностическое или какое-либо иное влияние в отношении течения заболевания? Стоит ли предпринимать усилия и осуществлять полную оценку сосудистой функции, если КАГ не выявила стенозирующего коронарного атеросклероза?

Результаты более поздних клинических исследований, с применением современных методов верификации диагноза, свидетельствуют о повышении частоты неблагоприятных событий у пациентов с INOCA в сравнении с лицами без симптомов и признаков ишемии. Так, в крупном проекте WISE ежегодный риск смерти, нефатальных ИМ, инсульта и госпитализации по поводу сердечной недостаточности составил > 2,5% к 5-ти годам наблюдения, а к 10-ти годам сердечно-сосудистая смерть / ИМ произошли у 6,7% пациентов с ангиографически интактными КА и у 12,8% пациентов с необструктивной ИБС [47]. Что особенно важно, инвазивно оцененный CFR < 2,32 был лучшим предиктором неблагоприятных исходов в 5-летний период: частота событий составила 27,0% по сравнению с 9,3% у пациентов с CFR ≥ 2,32 (p = 0,01). Еще одно многоцентровое проспективное исследование, проведенное в университетской клинике Тохоку в Японии [48], показало, что пациенты с ВСС и нормальным IMR не демонстрируют практически никакого риска в течение 2,5 лет наблюдения. А вот со-

четание эпикардиального коронарного спазма и повышенного микрососудистого сопротивления связано с наиболее неблагоприятным прогнозом, что говорит о влиянии функциональных расстройств микроциркуляции на эпикардиальный коронарный кровоток. В мета-анализе [49] частота смерти от всех причин и несмертельного ИМ у пациентов с неструктурной ИБС была значительно выше (1,32/100 человеко-лет), чем у лиц с ангиографически нормальными эпикардиальными КА (0,52/100 человеко-лет), а подтвержденная ишемия миокарда с помощью неинвазивных методов визуализации (стресс-ЭхоКГ/МРТ) ассоциировалась с более высокой частотой событий (1,52/100 человеко-лет) по сравнению с ишемией, выявленной с помощью ЭКГ-стресс-теста с нагрузкой (0,56/100 человеко-лет). Помимо увеличения частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, у пациентов с ИНОСА ухудшается качество жизни, повышается риск повторных госпитализаций и повторных КАГ [50].

Наиболее убедительный ответ на поставленный вопрос сегодня дает британское исследование CorMicA, в котором назначение медикаментозной терапии, стратифицированной на основании инвазивного исследования функции КА, улучшало клиническое течение стенокардии и качество жизни на протяжении 12 месяцев наблюдения. Кроме того, многочисленные рутинные обследования данной категории пациентов в динамике, не влияющие на течение заболевания и лечебную тактику, представляют существенное финансовое бремя для службы здравоохранения во всех странах с разными возможностями и бюджетом. Поэтому очевидно, что комплексная оценка функциональных аномалий как в эпикардиальных КА, так и в коронарном микроциркуляторном русле у пациентов без обструктивной ИБС, необходима.

Как уже упоминалось, у значительной части пациентов с МСС стандартные визуализирующие методики дадут отрицательные результаты, поскольку ишемия не соответствует сегментарному зонированию, ограничиваясь субэндокардиальным слоем. Последние рекомендации Европейского общества кардиологов по хроническим коронарным синдромам, а также консенсусный документ экспертов предлагают рассмотреть ICFT у всех пациентов с ANOCA с персистирующими симптомами стенокардии [1, 2]. Поэтому современные алгоритмы диагностики ИНОСА в целом требуют инвазивной физиологической оценки кровотока. В то же время при существующей тенденции более частого использования КТ-КАГ в качестве теста первой линии у лиц с подозрением на ИБС неинвазивные визуализирующие методы исследования требуют лучшей валидации. В настоящее время происходит совершенствование диагностических технологий, более широкое использование которых может



Notes:

*And negative non-invasive or invasive testing for epicardial ischemia.

†Combo wire is an alternative option to measure FFR, CFR and IMR.

LVEDP – left ventricular end-diastolic pressure, INOCA – Ischemia with No Obstructive Coronary Artery Disease, FFR – fractional blood flow reserve, CFR – coronary flow reserve, IMR – microvascular resistance index.

Abridged from Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur. Heart J, 2020, vol. 41, no. 37, pp. 3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503.[2].

Figure 2. Invasive evaluation of INOCA

способствовать точной диагностике, а значит стратификации риска и возможности оптимизации таргетной терапии этой категории пациентов. В том числе в тех сложных случаях, когда мы имеем дело с сохраняющейся стенокардией после оптимальной реваскуляризации или с достаточно распространенными клиническими фенотипами, сочетающими стенозирующий коронарный атеросклероз и вазомоторные расстройства, эпикардиальные и микрососудистые.

Источник финансирования: работа выполнена на инициативной основе.

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

REFERENCES

- Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., Deaton C., Cuisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardsen T., Escaned J., Gersh B.J., Svitol P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., Masip J., Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J.J.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2020, vol. 41, no. 3, pp. 407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Kunadian V., Chieffo A., Camici P.G., Colin Berry, Escaned J., Maas A. H.E.M., Prescott E., Karam N., Appelman Y., Fraccaro C., Buchanan G.L., Manzo-Silberman S., Al-Lamee R., Regar E., Lansky A., Abbott J.D., Badimon L., Duncker D.J., Mehran R., Capodanno D., Baumbach A. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*, 2020, vol. 41, no. 37, pp. 3504-3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503.
- Solovey S.P. Stenokardiya bez obstruktivnogo porazheniya koronarnyh arterij (chast 1). Patofiziologicheskie aspekty razvitiya [Angina without obstructive lesion coronary arteries (Part 1). Pathophysiological aspects of development]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski*, 2021, vol. 5, no. 2, pp. 1274-1283. doi: 10.51922/2616-633X.2021.5.2.1274. (in Russian).
- Padro T., Manfredi O., Bugiardini R., Cauty J., Cenko E., De Luca G., Duncker D.J., Eringa Y.C., Koller A., Tousoulis D., Trifunovic D., Vavlukis M., de Wit C., Badimon L. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. *Cardiovasc Res*, 2020, vol. 116, no. 4, pp. 741-755. doi: 10.1093/cvr/cvaa003.
- Beltrame J.F., Crea F., Kaski J.C., Ogawa H., Ong P., Sechtem U., Shimokawa H., Bairey Merz C.N. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J*, 2017, vol. 38, pp. 2565-2568. doi: 10.1093/eurheartj/ehv351.
- Gulov M.K., Abdulloev S.M., Gulbekova Z.A., Makhmudov K.R. Skrining faktorov riska hronicheskikh neinfekcionnih zabolovanii sredi naseleniya visokogornoi mestnosti Tajikistana. [Screening of risk factors of chronic non-communicable diseases among population of the highlands in Tajikistan]. *Vestnik Avicenni*, 2020, vol. 22, no. 2, pp. 209-221. doi: 10.25005/2074-0581-2020-22-2-209-221. (in Russian).
- Sato K., Kaikita K., Nakayama N., Horio E., Yoshimura H., Ono T., Ohba K., Tsujita K., Kojima S., Tayama S., Hokimoto S., Matsui K., Sugiyama S., Yamabe H., Ogawa H. Coronary vasomotor response to intracoronary acetylcholine injection, clinical features, and long-term prognosis in 873 consecutive patients with coronary spasm: analysis of a single-center study over 20 years. *J Am Heart Assoc*, 2013, vol. 2, no. 4, pp. e000227. doi: 10.1161/JAHA.113.000227.
- Pristipino C., Beltrame J.F., Finocchiaro M.L., Hattori R., Fujita M., Mongiardo R., Cianflone D., Sanna T., Sasayama S., Maseri A. Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction. *Circulation*, 2000, vol. 101, pp. 1102-1108. doi: 10.1161/01.cir.101.10.1102.
- Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., Bugiardini R., Crea F., Cuisset T., Di Mario C., Ferreira J.R., Gersh B.J., Gitt A.K., Hulot J.-S., Marx N., Opie L.H., Pfisterer M., Prescott E., Ruschitzka F., Sabaté M., Senior R., Taggart D.P., van der Wall E.E., Vrints C.J.M. ESC Committee for Practice Guidelines; Zamorano J.L., Achenbach S., Baumgartner H., Bax J.J., Bueno H., Dean V., Deaton C., Erol C., Fagard R., Ferrari R., Hasdai D., Hoes A.W., Kirchhof P., Knuuti J., Kolh P., Lancellotti P., Linhart F., Nihoyannopoulos P., Piepoli M.F., Ponikowski P., Simes P.A., Tamargo J.L., Tenders M., Torbicki A., Wijns W., Windecker S., Reviewers D.; Knuuti J., Valgimigli M., Bueno H., Claeys M.J., Donner-Banzhoff N., Erol C., Frank H., Funck-Brentano C., Gaemperli O., Gonzalez-Juanatey J.R., Hämäläinen M., Hasdai D., Husted S., James S.K., Kervinen K., Kolh P., Kristensen S.D., Lancellotti P., Maggioni P.A., Piepoli M.F., Pries A.R., Romeo F., Rydén L., Simoons-Sel A., Sirtes P.A., Steg P.G., Timmis A., Wijns W., Windecker S., Yildirir A., Zamorano J.L. 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. *Eur Heart J*, 2013, vol. 34, pp. 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296.
- Kanatsuka H., Eastham C.L., Marcus M.L., Lamping K.G. Effects of nitroglycerin on the coronary microcirculation in normal and ischemic myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992, vol. 19, pp. 755-763.
- Mitkovskaya N.P., Laskina O.V., Teefy P. Nestabilnaya stenokardiya ili nestabilnii koronarnii sindrom? [Unstable angina pectoris or unstable coronary syndromes?]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski*, 2020, vol. 4, no. 2, pp. 944-978. (in Russian).
- Ong P., Camici P.G., Beltrame J.F., Crea F., Shimokawa H., Sechtem U., Kaski J.C., Bairey Merz C.N. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol*, 2018, vol. 250, pp. 16-20. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.08.068.
- Jansen T.P.J., Elias-Smale S.E., Oord S.V.D., Gehlmann H., Dimitriu-Leen A., Maas A.H.E.M., Konst R.E., van Royen N., Damman P. Sex Differences in Coronary Function Test Results in Patient with Angina and Nonobstructive Disease. *Front Cardiovasc Med*, 2021, vol. 8, pp. 750071. doi: 10.3389/fcvm.2021.750071.
- Cassar A., Chareonthaitawee P., Rihal C.S., Prasad A., Lennon R.J., O Lerman L., Lerman A. Lack of correlation between noninvasive stress tests and invasive coronary vasomotor dysfunction in patients with nonobstructive coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv*, 2009, vol. 2, no. 3, pp. 237-244. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.841056.
- Okumura K., Yasue H., Matsuyama K., Goto K., Miyagi H., Ogawa H., Matsuyama K. Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol*, 1988, vol. 12, pp. 883-888. doi: 10.1016/0735-1097(88)90449-4.
- Layland J., Carrick D., Lee M., Oldroyd K., Berry C. Adenosine: physiology, pharmacology, and clinical applications. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, vol. 7, pp. 581-591. doi: 10.1016/j.jcin.2014.02.009.
- Tagueti V.R., Hachamovitch R., Murthy V.L., Naya M., Foster C.R., Hainer J., Dorbala S., Blankstein R., Di Carli M.F. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation*, 2015, vol. 131, no. 1, pp. 19-27. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011939.
- Tagueti V.R., Shaw L.J., Cook N.R., Murthy V.L., Shah N.R., Foster C.R., Hainer J., Blankstein R., Dorbala S., Di Carli M.F. Excess cardiovascular risk in women relative to men referred for coronary angiography is associated with severely impaired coronary flow reserve, not obstructive disease. *Circulation*, 2017, vol. 135, no. 6, pp. 566-577. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023266.
- Suda A., Takahashi J., Hao K., Kikuchi Y., Shindo T., Ikeda S., Sato K., Sugisawa J., Matsumoto Y., Miyata S., Sakata Y., Shimokawa H. Coronary functional abnormalities in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2019, vol. 74, no. 19, pp. 2350-2360. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1056.
- Lanza G.A., Camici P.G., Galiuto L., Niccoli G., Pizzi C., Di Monaco A., Sestito A., Novo S., Piscione F., Tritto I., Ambrosio G., Bugiardini R., Crea F., Marzilli M. Methods to investigate coronary microvascular function in clinical practice. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2013, vol. 14, pp. 1-18. doi: 10.2459/JCM.0b013e328351680f.
- Schepis T., Gaemperli O., Treyer V., Valenta I., Burger C., Koepfli P., Namdar M., Adachi I., Alkadhi H., Kaufmann P.A. Absolute quantification of myocardial blood flow with ¹³N-ammonia and 3-dimensional PET. *J Nucl Med*, 2007, vol. 48, pp. 1783-1789. doi: 10.2967/jnumed.107.044099.
- Utz W., Niendorf T., Wassmuth R., Messroghli D., Dietz R., Schulz-Menger J. Contrast-dose relation in first-pass myocardial MR perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging*, 2007, vol. 25, pp. 1131-1135. doi: 10.1002/jmri.20910.
- Engblom H., Xue H., Akil S., Carlsson M., Hindorf C., Oddstig J., Hedeer F., Hansen M.S., Aletras A.H., Kellman P., Arheden H. Fully quantitative cardiovascular magnetic resonance myocardial perfusion ready for clinical use: a comparison between cardiovascular magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017, vol. 19, p. 78. doi: 10.1186/s12968-017-0388-9.
- Levelt E., Piechnik S.K., Liu A., Wijesurendra R.S., Mahmood M., Ariga R., Francis J.M., Greiser A., Clarke K., Neubauer S., Ferreira V.M., Karamitsos T.D. Adenosine stress CMR T1-mapping detects early microvascular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus without obstructive coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017, vol. 19, no. 1, pp. 81. doi: 10.1186/s12968-017-0397-8.
- Nazir M.S., Bustin A., Hajhosseiny R., Yazdani M., Ryan M., Vergani V., Neji R., Kunze K.P., Nicol E., Masci P.G., Perera D., Plein S., Chiribiri A., Botnar R., Prieto C. High-resolution non-contrast free-breathing coronary cardiovascular magnetic resonance angiography for detection of coronary artery disease: validation against invasive coronary angiography. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2022, vol. 24, no. 1, p. 26. doi: 10.1186/s12968-022-00858-0.
- Meimoun P., Sayah S., Tcheuffa J.C., Benali T., Luyck-Bore A., Levy F., Tribouilloy C. Transthoracic coronary flow velocity reserve assessment: comparison between adenosine and dobutamine. *J Am. Soc. Echocardiogr*, 2006, vol. 19, no. 10, pp. 1220-1228. doi: 10.1016/j.echo.2006.04.028.
- Cortigiani L., Rigo F., Gherardi S., Galderisi M., Bovenzi F., Sicari R. Prognostic meaning of coronary microvascular disease in type 2 diabetes mellitus: a transtho-

- racic Doppler echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014, vol. 27, pp. 742-748. doi: 10.1016/j.echo.2014.02.010.
28. Porter T.R., Mulvagh S.L., Abdelmoneim S.S., Becher H., Belcik J.T., Bierig M., Choy J., Gaibazzi N., Gillam L.D., Janardhanan R., Kutty S., Leong-Poi H., Lindner J.R., Main M.L., Jr W.M., Park M.M., Senior R., Villanueva F. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018, vol. 31, no. 3, pp. 241-274. doi: 10.1016/j.echo.2017.11.013.
29. Atabaeva L.S., Saidova M.A., Shitov V.N., Staroverov I.I. Vozmozhnosti kontrastnoj stress-ekokardiografii v vyyavlenii ishemii miokarda u bolnyh s razlichnym porazheniem koronarnogo rusla [Comparison of myocardial contrast stress-echocardiography and standard stress-echocardiography in detecting myocardial ischemia in patients with different severity of coronary artery stenoses]. *Ter arhiv*, 2020, vol. 92, no. 4, pp. 45-50. doi: 10.26442/00403660.2020.04.000506. (in Russian).
30. Karagodin I., Genovese D., Kruse E., Patel A.R., Rashedi N., Lang R.M., Mor-Avi V. Contrast-enhanced echocardiographic measurement of longitudinal strain: accuracy and its relationship with image quality. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, vol. 36, no. 3, pp. 431-439. doi: 10.1007/s10554-019-01732-4.
31. Atabaeva L.S., Saidova M.A., Shitov V.N., Staroverov I.I. Tekhnologiya spekl-treking v sochetanii s miokardialnoj kontrastnoj stress-ekokardiografiej - dopolnitelnyj sposob ocenki ishemii miokarda [Myocardial deformation analysis combined with contrast stress-echocardiography - an additional method for assessment of myocardial ischemia]. *Kardiologicheskij vestnik*, 2021, vol. 16, no. 2, pp. 43-52. doi: 10.17116/Cardiobulletin20211602143. (in Russian).
32. Ho K-T, Ong H-Y, Tan G., Yong Q-W. Dynamic CT myocardial perfusion measurements of resting and hyperaemic blood flow in low-risk subjects with 128-slice dual-source CT. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, vol. 16, pp. 300-306. doi: 10.1093/ehjci/jeu200.
33. Mathew R.C., Bourque J.M., Salerno M., Kramer C.M. Cardiovascular Imaging Techniques to Assess Microvascular Dysfunction. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 2020, vol. 13, no. 7, pp. 1577-1590. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.09.006.
34. Agostini D., Roule V., Nganoa C., Roth N., Baavour R., Parienti J.-J., Beygui F., Manrique A. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic 99mTc-sestamibi CZT-SPECT camera: Head to head comparison with 150-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, vol. 45, pp. 1079-1090. doi: 10.1007/s00259-018-3958-7.
35. Karpova I.E., Samoilenko L.E., Soboleva G.N., Sergienko V.B., Karpov Iu.A., Chernysheva I.E., Ioseliani D.G. Primenenie odnofotonnoj emissionnoj kompyuternoj tomografii s 99Tc-MIBI v sochetanii s farmakologicheskoj proboj s adenozintrifosfatom natriya v diagnostike ishemii miokarda u bolnyh mikrovaskulyarnoj stenokardiej [Adenosine triphosphate stress (99m)Tc-MIBI single-photon emission computed tomography in the diagnosis of myocardial ischemia in patients with Microvascular Angina]. *Kardiologiya*, 2014, vol. 54, no. 7, pp. 4-8. doi: 10.18565/cardi.2014.7.4-8. (in Russian).
36. Karpova I.E., Soboleva G.N., Samoilenko L.E., Karpov YU.A. Sovremennye metody diagnostiki ishemii miokarda u bolnyh kardialnym sindromom H. [Modern diagnosis of myocardial ischemia in patients with cardiac syndrome X]. *Kardiologicheskij vestnik*, 2013, vol. 8, no. 2(20), pp. 57-60. (in Russian).
37. Khachirova E.A., Samoilenko L.E., Shevchenko O.P. Odnofotonnaya emissionnaya kompyuternaya tomografiya s korrakciej atenuyucii v verifikacii narushenij mikrocirkulyacii miokarda u pacientov s bolevym sindromom v grudnoj kletke i intaktnymi koronarnymi arteriyami [Single-photon emission computed tomography with attenuation correction for verification of microcirculatory disorders in patients with chest pain and intact coronary arteries]. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik chelovek i ego zdorov'e*, 2017, vol. 1, pp. 29-34. doi: 10.21626/vestnik/2017-1/05. (in Russian).
38. Everaars H., de Waard G.A., Driessen R.S., Danad I., van de Ven P.M., Raijmakers P.G., Lammertsma A.A., van Rossum A.C., Knaapen P., van Royen N. Doppler flow velocity and thermodilution to assess coronary flow reserve: a head-to-head comparison with [15O]H₂O PET. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, vol. 11, pp. 2044-2054. doi: 10.1016/j.jcin.2018.07.011.
39. Barbato E., Aarnoudse W., Aengevaeren W.R., Werner G., Klaus V., Bojara W., Herzfeld I., Oldroyd K.G., Pijls N.H.J., De Bruyne B. Validation of coronary flow reserve measurements by thermodilution in clinical practice. *Eur Heart J*, 2004, vol. 25, pp. 219-223. doi: 10.1016/j.ehj.2003.11.009.
40. Suppogu N, Wei J, Quesada O, et al. Angina relates to coronary flow in women with ischemia and no obstructive coronary artery disease. *Int J Cardiol*, 2021, vol. 333, pp. 35-39. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.02.064.
41. Sheikh A.R., Zeitz C.J., Rajendran S., Di Fiore D.P., Tavella R., Beltrame J.F. Clinical and coronary haemodynamic determinants of recurrent chest pain in patients without obstructive coronary artery disease - a pilot study. *Int J Cardiol*, 2018, vol. 267, pp. 16-21. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.077.
42. Ng M.K., Yeung A.C., Fearon W.F. Invasive assessment of the coronary microcirculation: superior reproducibility and less hemodynamic dependence of index of microcirculatory resistance compared with coronary flow reserve. *Circulation*, 2006, vol. 113, no. 17, pp. 2054-2061. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.603522.
43. AlBadri A., Wei J., Mehta P.K., Landes S., Petersen J.W., Anderson R.D., Samuels B., Azarbal B., Handberg E.M., Li Q., Minissian M., Shufelt C., Pepine C.J., Bairey Merz C.N. Acetylcholine versus cold pressor testing for evaluation of coronary endothelial function. *PLoS ONE*, 2017, vol. 12, pp. e172538. doi: 10.1371/journal.pone.0172538.
44. Buxton A., Goldberg S., Hirshfeld J.W., Wilson J., Mann T., Williams D.O., Overlie P., Oliva P. Refractory ergonovine-induced coronary vasospasm: importance of intracoronary nitroglycerin. *Am J Cardiol*, 1980, vol. 46, pp. 329-334. doi: 10.1016/0002-9149(80)90080-6.
45. Lee B.K., Lim H.S., Fearon W.F., Yong A.S., Yamada R., Tanaka S., Lee D.P., Yeung A.C., Tremmel J.A. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation*, 2015, vol. 131, no. 12, pp. 1054-1060. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012636.
46. Beltrame J.F., Limaye S.B., Horowitz J.D. The coronary slow flow phenomenon - a new coronary microvascular disorder. *Cardiology*, 2002, vol. 97, no. 4, pp. 197-202. doi: 10.1159/000063121.
47. Kothawade K., Bairey Merz C.N. Microvascular coronary dysfunction in women: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Probl Cardiol*, 2011, vol. 36, no. 8, pp. 291-318. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2011.05.002.
48. Suda A., Takahashi J., Hao K., Kikuchi Y., Shindo T., Ikeda S., Sato K., Sugisawa J., Matsumoto Y., Miyata S., Sakata Y., Shimokawa H. Coronary functional abnormalities in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2019, vol. 74, no. 19, pp. 2350-2360. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1056.
49. Radico F., Zimarino M., Fulgenzi F., Ricci F., Di Nicola M., Jespersen L., Chang S.M., Humphries K.H., Marzilli M., De Caterina R. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2018, vol. 39, pp. 2135-2146. doi: 10.1093/eurheartj/ehy185.
50. Brainin P., Frestad D., Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2018, vol. 254, pp. 1-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.052.

Посмунула 09.02.2022