

МИКРОСОСУДИСТАЯ СТЕНОКАРДИЯ

Горшенина Е.И.¹, Иневаткина Ю.Н.¹, Куркина Н.В.¹, Селезнева Н.М.¹,
Скоробогатова Л.Н.¹

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»,
Саранск, e-mail: lena.medfak@yandex.ru

В данной статье приводится обзор актуальной научной литературы и публикаций, касающихся достаточно распространенной патологии – микроваскулярной стенокардии (МСС). По последним данным, прогноз у больных с МСС не такой благоприятный, как считалось ранее. Установлено, что частота сердечно-сосудистых осложнений близка или даже сопоставима с таковыми при обструктивных изменениях коронарных артерий. В статье приведены этиологические и патогенетические особенности, клинические критерии, основные и дополнительные методы диагностики, позволяющие верифицировать данный вид стенокардии, принципы современной терапии. Рассмотрена возможность применения альтернативной терапии, к сожалению, не всегда основанной на доказательствах. Сделан акцент на основных диагностических критериях данной патологии. Следует подчеркнуть, что традиционная антиангинальная терапия обеспечивает устранение симптомов далеко не у всех пациентов. Поэтому продолжается поиск новых эффективных лекарственных препаратов, в том числе влияющих на патогенез микроваскулярной стенокардии. Актуальными являются и проведение дополнительных исследований с целью более полного раскрытия патогенетических механизмов развития вышеназванного заболевания, а также разработка чувствительных, высокоспецифичных и, что немаловажно, доступных методов диагностики патологических изменений коронарных микрососудов.

Ключевые слова: микроваскулярная стенокардия, дисфункция эндотелия, коронароангиография, резерв миокардиального кровотока.

MICROVASCULAR ANGINA

Gorshenina E.I.¹, Inevatkina Yu.N.¹, Kurkina N.V.¹, Selezneva N.M.¹,
Skorobogatova L.N.¹

¹National research Mordovia state university, Saransk, e-mail: lena.medfak@yandex.ru

This article provides an overview of the current scientific literature and publications related to microvascular angina (MSS). According to the latest data, the prognosis in patients with MSS is not as favorable as previously thought. It was found that the incidence of cardiovascular complications is close or even comparable to those in obstructive changes in the coronary arteries. The article presents etiological and pathogenetic features, clinical criteria, basic and additional diagnostic methods to verify this type of angina pectoris, the principles of modern therapy. The possibility of using alternative therapy, unfortunately, not always based on evidence, has been considered. The emphasis is made on the main diagnostic criteria for this pathology. It should be emphasized that traditional antianginal therapy provides elimination of symptoms in far from all patients. Therefore, the search for new effective drugs, including those affecting the pathogenesis of microvascular angina pectoris, continues. It is urgent to conduct additional studies for a more complete disclosure of the pathogenetic mechanisms of the development of the above-named disease, as well as the development of sensitive, highly specific and, importantly, available methods for diagnosing pathological changes in coronary microvessels.

Keywords: microvascular angina, endothelial dysfunction, coronary angiography, myocardial blood flow reserve .

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущими причинами смерти во всем мире. Самая распространенная причина ИБС – атеросклероз коронарных артерий. Тем не менее, по разным данным, примерно у 50% пациентов с дискомфортом в груди, характерным для стабильной стенокардии, и у 10–20% пациентов с острым коронарным синдромом при ангиографическом исследовании не выявляются

признаки обструктивной ИБС [1–3]. По данным одного из исследований, у 44,5% из 925 пациентов при проведении плановой диагностической коронароангиографии (КАГ) были выявлены неизменные или малоизмененные коронарные артерии [4]. Еще в одном исследовании у 14,6% пациентов также не было выявлено их изменений [5].

Данное состояние впервые описал Н. Кемп в 1973 г. и назвал термином «Кардиальный синдром Х» (КСХ) [6]. Кроме этого, использовались и другие определения. В последующем, когда было выяснено, что основную роль в развитии данной патологии играют структурные и функциональные изменения коронарных микрососудов, R.O. Cannon, S.E. Epstein в 1988 г. ввели термин «микрососудистая стенокардия» [7].

Стандартного согласованного определения КСХ не существует [8]. В последние годы наибольшее распространение получил термин «микрососудистая стенокардия (МСС)». По современным данным, МСС характеризуется типичной ангинозной болью в груди, депрессией сегмента ST на электрокардиограмме во время выполнения упражнений и интактными коронарными артериями при ангиографии [9].

Этиология и патогенез. Известно, что МСС чаще встречается у женщин. В ретроспективном когортном исследовании с использованием проспективно собранных ангиографических и клинических данных 32 856 пациентов в Британской Колумбии и Канаде было обнаружено, что у 23,3% женщин по сравнению с 7,1% мужчин коронарные артерии были нормальными [10]. Другое исследование показало, что у женщин диагностировали неизменные коронарные артерии более чем в 5 раз чаще, чем у мужчин (41% против 8%) [11]. Причем у женщин с МСС симптомы стенокардии появляются, как правило, в перименопаузе или менопаузе [12].

Большой объем данных указывает на то, что важную роль в возникновении ишемии миокарда у пациентов с МСС играет коронарная микрососудистая дисфункция (МСД), которая может быть обнаружена при многих сердечных или системных заболеваниях, например при кардиомиопатиях, коронарном атеросклерозе, иммунологических состояниях, системной гипертензии. В этом случае говорят о «вторичной» микрососудистой стенокардии [13]. Однако у многих пациентов МСД является единственным или преобладающим фактором, ответственным за возникновение приступов стенокардии и ишемии миокарда. Такое состояние определяется как «первичная» МСС [14]. Патогенез МСС до сих пор остается неясным, тем не менее, были предложены две основные гипотезы: 1) ишемия в результате эндотелиальной дисфункции (ЭД); 2) аномальная сердечная болевая чувствительность. Ишемия миокарда, вызванная дисфункцией микрососудов, была изучена как основная причина МСС [15]. Считается, что пациенты с таким синдромом имеют нарушение релаксации

и/или повышенную чувствительность к сужению сосудов в интрамуральных артериолах и преартериолах [16].

При МСС имеет место структурная, функциональная или вегетативная несостоятельность мелких сосудов. Структурные изменения – ремоделирование микроваскулярного русла либо его обструкция вследствие микроэмболизации. К функциональным причинам относят ЭД, а также нарушение коронарной микрососудистой дилатации и повышенную активность микрососудистых констрикторов. Вегетативные причины – усиленные адренергические влияния или нарушение парасимпатической системы [17].

Существуют разнообразные причины, которые вызывают ЭД у больных с МСС: нарушение функции эндотелиоцитов и их апоптоз, хронический воспалительный процесс, сопровождающийся повышением маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6, ФНО- α), усиление процессов свободного окисления [18], усиленная агрегация тромбоцитов, изменение вегетативной регуляции тонуса артерий [19, 20]. Кроме этого, ЭД связана со снижением уровня оксида азота и повышением уровня эндотелина-1. Экспериментальным путем установлен еще один возможный механизм развития ЭД. Было выявлено, что растворимый гликопротеин дипептидилпептидаза-IV ослабляет эндотелийзависимую релаксацию сосудов вследствие стимуляции высвобождения тромбоксана А2 и, таким образом, непосредственно приводит к нарушению функции эндотелия [21].

Другим важным патогенетическим механизмом развития МСС является снижение порога восприятия боли. Значимую роль играет также и нарушение метаболизма аденозина, его повышенное накопление может привести к смещению сегмента ST и повышенной чувствительности к болевым раздражителям [22, 23]. S.D. Rosen et al. обнаружили, что у пациентов с МСС вследствие адренергического дисбаланса имеются усиленная кардиальная афферентная стимуляция и нерегулируемая передача ноцицептивных стимулов к коре головного мозга [24, 25].

Дефицит эстрогена у женщин в постменопаузе долгое время считался одной из ведущих причин МСС [26, 27]. Известно, что эстрогены обладают анальгезирующим действием через μ -опиоидные рецепторы, а значит, вследствие их дефицита у женщин с МСС снижается порог болевой чувствительности. В исследовании Кедры-Синайского медицинского центра и SRM – института науки и техники, включившем 53 женщины, M. Agarwal и соавт. [28] установили, что у женщин с МСС дислипидемия и индекс массы тела являются независимыми предикторами снижения резерва миокардиального кровотока. Кроме

этого, предиктором снижения фракционного резерва кровотока является уровень гомоцистеинемии [29].

Очень интересной является работа японских исследователей, которые установили, что у пациентов с дисфункцией коронарных микрососудов (ДКМ) чаще встречаются LOF-аллели (*2, *3) цитохрома P450 2C19 с медленным типом метаболизма (CYP2C19 PM). Только у женщин повышение уровня высокочувствительного СРБ и указанный тип полиморфизма CYP2C19 имели прогностическое значение для развития ДКМ. Возможно, генотип CYP2C19 PM является одним из факторов риска ДКМ в женской популяции [30].

Совсем недавно было выяснено, что у пациентов с МСС уровень витамина D в сыворотке крови значительно ниже, чем у тех, у кого нет этого состояния. Дефицит витамина D может быть фактором риска, потенциально связанным с усилением воспаления, ведущим к развитию эндотелиальной дисфункции и МСС [31].

Клиника. МСС характеризуется типичными приступами стенокардии. Однако у женщин, особенно моложе 55 лет, могут быть атипичные боли в грудной клетке, без четкой связи с физической нагрузкой, или вообще стенокардия может быть безболевым [32]. У данных пациентов стенокардия имеет тенденцию быть более продолжительной и с более медленным (>10–15 мин) разрешением боли в груди после прекращения упражнений и/или после введения нитратов короткого действия по сравнению с приступами стенокардии у пациентов с ИБС [33].

Диагностика. Группой COVADIS были предложены диагностические критерии МСС в виде триады признаков: 1) боль в груди (стенокардия), в основном при нагрузке (иногда также в состоянии покоя); 2) ишемические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) – депрессия сегмента ST во время нагрузочного теста или других неинвазивных тестов на выявление ишемии миокарда; 3) нормальные или малоизмененные коронарные артерии при КАГ [14].

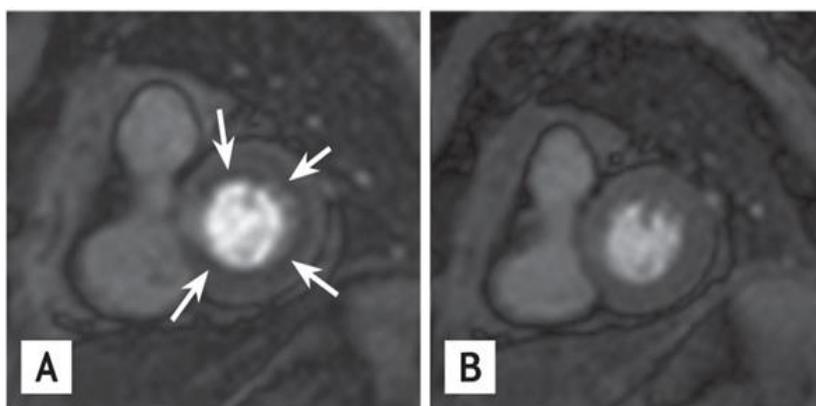
Диагноз МСС у пациентов с повторяющейся болью в груди и отсутствием каких-либо ангиографических поражений более 50% в любом коронарном сосуде – это, прежде всего, диагноз исключения [34]. В первую очередь необходимо исключить боль в груди некардиального происхождения (например, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, скелетно-мышечных, легочных или психических заболеваниях). Кроме этого, первичная МСС подлежит дифференцировке с неатеросклеротическими изменениями коронарных артерий (вторичная МСС) и коронарораспазмом [35].

Изменения на ЭКГ, позволяющие заподозрить данный синдром, характеризуются депрессией сегмента ST на 1 мм и более, выявленной при проведении пробы с физической нагрузкой, или более 1,5 мм и продолжительностью более 1 мин, установленной при 48-

часовом мониторинге ЭКГ [36]. При проведении стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой или добутамином появляются депрессия сегмента ST на ЭКГ и/или болевые ощущения за грудиной, но отсутствуют региональные нарушения сократимости стенки левого желудочка [14, 26].

Поскольку сосуды, участвующие в микроциркуляции, слишком малы, то КАГ не позволяет адекватно визуализировать микрососудистое русло. Для подтверждения диагноза МСС эксперты Европейского общества кардиологов рекомендуют использовать «коронарный резерв кровотока» (КРК). Это показатель, который определяется как максимальное независимое от эндотелия расширение микрососудов и увеличение КРК, которое достигается при внутривенном введении аденозина (0,14 мг/кг/мин) или дипиридамола (0,84 мг/кг за 6 мин). КРК < 2,0 считается диагностическим признаком наличия микрососудистой дисфункции, а значения более 2,0, но менее 2,5 имеют пограничную диагностическую значимость [37]. Одним из наиболее надежных и точных методов неинвазивной оценки МСД является позитронно-эмиссионная томография. Однако ограниченная доступность в клинической практике и высокая стоимость метода исключают его широкое применение для рутинного обследования пациентов с МСС [38].

Еще одним неинвазивным методом оценки коронарного резерва является МРТ сердца с контрастированием коронарных артерий гадолинием. Преимуществами этого метода служат отсутствие ионизирующего излучения и высокая разрешающая способность. Использование гадолиний-усиленной стресс-МРТ с аденозином позволяет определить субэндокардиальные дефекты перфузии, возникающие из-за феномена коронарного обкрадывания, в областях миокарда с неадекватной микроциркуляцией. Однако при оценке субэндокардиальных слоев миокарда возникают артефакты, которые сложно дифференцировать от реальных дефектов перфузии миокарда [39]. На изображении (А) стрессовой перфузии (рис.) наблюдался индуцируемый дефект перфузии миокарда (>25% миокарда, стрелки). В состоянии покоя дефект перфузии отсутствует (изображение В) [40].



Аденозин-перфузионная магнитно-резонансная томография у пациентов с микрососудистой стенокардией

Основополагающим методом верификации ишемии миокарда у больных с МСС является однофотонная эмиссионная компьютерная томография сердца, совмещенная с нагрузочным или фармакологическим тестом [41].

Лечение. Выбор оптимального лечения больных с МСС представляет сложную задачу. Это связано с тем, что патогенетические механизмы МСС до конца не ясны, а также не проводилось крупных рандомизированных исследований, оценивающих эффективность терапии.

Пациентам с МСС, имеющим дислипидемию, необходимо назначать лечение статинами.

В настоящее время вопрос о назначении дезагрегантов больным МСС до конца не разрешен. Согласно Европейским рекомендациям пациентам с МСС рекомендуют назначать ацетилсалициловую кислоту, однако эти данные также не подтверждены никакими исследованиями.

Исследования показали, что иАПФ уменьшают выраженность и частоту болевых ощущений, улучшают толерантность к физической нагрузке, функцию эндотелия, скорость коронарного кровотока и могут быть использованы в лечении МСС [9, 34].

Учитывая роль гормонального дисбаланса в развитии МСС у женщин, можно предположить, что заместительная терапия эстрогенами может быть полезной в лечении данного заболевания. К сожалению, пока нет клинических исследований, которые могли бы оценить безопасность гормональной терапии у женщин с МСС.

Из антиангинальных препаратов наиболее эффективными считаются бета-адреноблокаторы [42]. Известно, что они уменьшают ЧСС и снижают потребность миокарда в кислороде, кроме этого, оказывают положительное влияние на функцию эндотелия. Было показано, что они улучшают симптомы стенокардии, функциональные возможности и нагрузочные тесты у 75% пациентов с МСС. Имеются данные, что метопролол может улучшать функцию эндотелия у пациентов с МСС за счет снижения уровня селектина и эндотелина-1. Наибольшую доказанную эффективность в лечении МСС показал высокоселективный бета-адреноблокатор небиволол [43].

Применение пролонгированных нитратов улучшает состояние больных, но их истинная эффективность оказалась умеренной и не зависела от воздействия на функцию микрососудов

сердца [44]. Поэтому нитраты не рекомендуются в качестве терапии первой линии у пациентов с МСС.

Имеются данные о хорошей эффективности в терапии МСС никорандила, ранолазина, ивабрадина. В исследовании, проведенном нашим соотечественником в 2017 г., в качестве медикаментозного лечения была предложена комбинация ранолазина и никорандила, которая оказала хорошую эффективность: уменьшились количество приступов болей и их продолжительность [40].

Учитывая данные о том, что у больных с МСС часто встречаются тревожно-депрессивные расстройства и повышенное восприятие боли, многие исследователи отмечали хороший клинический эффект антидепрессантов [24].

В качестве терапии МСС, который сопровождается дефицитом витамина D, инъекции витамина D3 в течение 2 месяцев (300 000 единиц) значительно улучшили течение заболевания и уменьшили признаки ишемии миокарда.

Применение амиофиллина, блокирующего аденозиновые рецепторы, уменьшает количество эпизодов ангинальных болей и улучшает переносимость физической нагрузки [9].

Доказана эффективность кардиореабилитации у больных МСС. Добавление 4-недельного курса кардиологической реабилитации может увеличить показатель беговой дорожки Duke и продолжительность теста с физической нагрузкой, а также улучшить миокардиальный кровоток [45].

Заключение. В последнее время микрососудистая стенокардия находит все большее признание в клинической практике. Диагностика синдрома сложна и дорога, патогенез до конца не изучен. Важно проведение дополнительных исследований, направленных на детальное изучение патогенеза и разработку доступных методов диагностики патологических изменений коронарных микрососудов с акцентом на неинвазивные методики, внедрение в клиническую практику гадолиний-усиленной стресс-МРТ, позволяющей выявлять субэндокардиальные дефекты перфузии. В качестве эффективных лекарственных препаратов можно рекомендовать бета-адреноблокаторы, ранолазин, никорандил, ивабрадин, ингибиторы АПФ, витамин D.

Список литературы

1. Wachira J.K., Stys T.P. Cardiovascular disease and bridging the diagnostic gap. S. D. Med. 2013. Vol. 66. № 9. P. 366–369.

2. 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. Vol. 34 (38). P. 2949-3003.
3. Melikian N., De Bruyne B., Fearon W.F. The pathophysiology and clinical course of the normal coronary angina syndrome. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008. Vol. 50. № 4. P. 294–310.
4. Ouellette M., Löffler A.I., Beller G.A., Workman V.K., Holland E., Bourque J.M. Clinical characteristics, sex differences, and outcomes in patients with normal or near normal coronary arteries, non obstructive or obstructive coronary artery disease. *Journal of American Heart Association*. 2018. Vol. 7 (10). pii: e007965. DOI: 10.1161/JAHA.117.007965.
5. Sandler K.M., McNaughton C.D., Presley M.A. Incidence and management of mild coronary atherosclerotic disease diagnosed with coronary CTA in the emergency department. *Emergency Medicine (Los Angeles)*. 2015. Vol. 5. P. 6 DOI: 10.4172/2165-7548.1000283.
6. Kemp H.G. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. *Am. J. Med*. 1973. Vol. 54 (6). P. 735-742. DOI: 10.1016/0002-9343(73)90060-0.
7. Cannon R.O., Epstein S.E. «Microvascular angina» as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *American Journal of Cardiology*. 1989. Vol. 64 (5). P. 1338-1343. DOI: 10.1016/0002-9149(88)91180-0.
8. Vermeltfoort I.A., Raijmakers P.G., Riphagen I.I., Odekerken M., Kuijper M., Zwijnenburg A., Teuleet G.J.J. Definitions and incidence of cardiac syndrome X: review and analysis of clinical data. *Clin. Res. Cardiol*. 2010. Vol. 99 (8). P. 475-481. DOI: 10.1007/s00392-010-0159-1.
9. Agrawal S., Mehta P.K., Bairey Merz C.N. Cardiac Syndrome X: Update. *Heart Fail Clin*. 2016. Vol. 12 (1). P. 141-56. DOI: 10.1016/j.hfc.2015.08.012.
10. Humphries K.H., Pu A., Gao M., Carere R.G., Pilote L. Angina with “normal” coronary arteries: sex differences in outcomes. *Am Heart J*. 2008. Vol. 155 (2). P. 375–381.
11. Park J.J., Park S.J., Choi D.J. Microvascular angina that predominantly affects women. *Korean J. Intern Med*. 2015. Vol. 30 (2). P. 140-147. DOI: 10.3904/kjim.2015.30.2.140.
12. Patel M.B., Bui L.P., Kirkeeide R.L., Gould K.L. Imaging microvascular dysfunction and mechanisms for female–male differences in CAD. *JACC. Cardiovascular Imaging*. 2016. Vol. 9 (4). P. 465-482. DOI: 1016/j.jcmg.2016.02.003.
13. Lanza G.A., Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction clinical presentation, pathophysiology and management. *Circulation*. 2010. Vol. 121 (21) P. 2317-2325. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900191:2317-25.

14. Villano A., Lanza G.A., Crea F. Microvascular angina: prevalence, pathophysiology and therapy. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown, Md)*. 2018. Vol. 19 Sup. 1. P. e36-9. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000638.
15. Cannon R.O. III, Epstein S.E. 'Microvascular angina' as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J. Cardiol*. 1988. Vol. 61. P. 1338-1343.
16. Melikian N., De Bruyne B., Fearon W.F. The pathophysiology and clinical course of the normal coronary angina syndrome. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008. Vol. 50 (4). P. 294–310.
17. Camici P.G., d'Amati G., Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol*. 2015. Vol. 12 (1). P. 48–62.
18. Yucel H., Ozaydin M., Dogan A., Erdogan D. Evaluation of plasma oxidative status in patients with slow coronary. *Polish Heart Journal*. 2013. Vol. 71 (6). P. 588-594. DOI: 10.5603/KP.2013.0122.
19. 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. Vol. 54. P. 30-32.
20. Липунова А.С., Болдуева С.А., Леонова И.А., Петрова В.Б. Роль дисфункции эндотелия в генезе кардиального синдрома X // Профилактическая и клиническая медицина. 2013. № 1 (46). С. 38-42.
21. Romacho T., Vallejo S., Villalobos L.A., Wronkowitz N., Indrakusuma I., Sell H., Jürgen Eckel, Carlos F. Sánchez-Ferrer, Concepcion Peiro. Soluble dipeptidyl peptidase-4 induces microvascular endothelial dysfunction through proteinase-activated receptor-2 and thromboxane A2 release. *J. Hypertens*. 2016. Vol. 34 (5). P. 869-876. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000886.
22. Antonio Di Monaco , Isabella Bruno, Maria Lucia Calcagni, Roberto Nerla, Priscilla Lamendola ,Lucy Barone, Giancarla Scalone, Roberto Mollo, Ilaria Coviello, Antonio Bagnato, Alfonso Sestito, Alessandro Giordano, Gaetano A Lanza,. Cardiac adrenergic nerve function in patients with cardiac Syndrome X. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2010. Vol. 11 (3). P. 151-156. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328330321d.
23. Тыренко В.В. Кардиальный синдром X. СПб.: 2004, 267с.
24. Rosen S.D. From heart to brain: the genesis and processing of cardiac pain. *Canadian Journal of Cardiology*. 2012. Vol. 28 (2). P. 7-19. DOI: 10.1016 / j.cjca.2011.09.010.
25. Петрова В.Б. Особенности вегетативной регуляции и восприятия боли у больных с кардиальным синдромом X: СПб.: 2015, 183 с.
26. Crea F., Camici P.G., Bairey Merz C.N. Coronary microvascular dysfunction: an update. *European Heart Journal*. 2014. Vol. 35 (17). P. 1101-1111. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf513.

27. Rosano G.M., Collins .P, Kaski J.C., Lindsay D.C., Sarrel P.M., Poole-Wilson P.A. Syndrome X in women is associated with estrogen deficiency. *Eur Heart J.* 1995. № 16 (5). P. 610-614.
28. Agarwal M., Shufelt C., Mehta P.K. Cardiac risk factors and myocardial perfusion reserve in women with microvascular coronary dysfunction. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2013. № 3 (3). P. 146-152.
29. Lee B.K., Lim H.S., Fearon W.F., Yong A.S., Yamada R., Tanaka S. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation.* 2015. Vol. 131 (12). P. 1054-1060. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012636.
30. Akasaka T., Hokimoto S., Sueta D., Tabata N., Sakamoto K., Yamamoto E. Gender Differences in the Impact of CYP2C19 Polymorphisms and Low-Grade Inflammation on Coronary Microvascular Disorder. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2016. ajpheart. 00911.2015. DOI: 10.1152/ajpheart.00911.2015.
31. Turhan Caglar F.N., Ungan I., Ksanski V., Çiftçi S., Kural A., Koyuncu A., Akturk F., Karakaya.O. Evaluation of serum vitamin D levels in patients with X syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol Sci.* 2016. № 20 (6). P. 1155-1160.
32. Pelletier R., Khan N.A., Cox J., Stella S., Simon L., Bacon , Rabi D., Karin H., Humphries , Norris C., Pilote L., Dkupta K., Pilote L. Sex versus gender-related characteristics: which predicts outcome after acute coronary syndrome in the young? *J. Am Coll Cardiol.* 2016. № 67 (2). P. 127–135.
33. Di Franco A., Milo M., Laurito M., et al. Comparisons of clinical and angina characteristics between patients with cardiac syndrome X and patients with coronary artery disease. *J. Practice Cardiol.* 2012. № 1. P. 15–21.
34. Lanza G.A., De Vita A., Kaski J.C. ‘Primary’ microvascular angina: clinical characteristics, pathogenesis and management. *Journal of Interventional Cardiology.* 2018. № 13 (3). P. 108-111.
35. ACC/AHA/ACP-ACIM. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal.* 2013. № 34 (38). P. 2949-3003. DOI: 10.1093/eurheartj/eh296.
36. Чепурненко С.А. Кардиальный синдром X: возможности терапии // Вестник современной клинической медицины. 2017. Т. 10. № 6. С. 71-74.
37. Lanza G.A., Camici P.G., Galiuto L., Gaetano A., Niccoli G., Pizzi C., Antonio Di Monaco, Sestito A., Novo S., Piscione F., Tritto I., Ambrosio G., Bugiardini R., Crea F., Marzilliet M. Gruppo di Studio di Fisiopatologia Coronarica e Microcircolazione, Società Italiana di Cardiologia. Methods to investigate coronary microvascular function in clinical practice. *J Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 2013. Vol. 14. P. 1–18. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328351680f.

38. Schelbert H.R. Positron emission tomography measurements of myocardial blood flow: assessing coronary circulatory function and clinical implications. *Heart*. 2012. Vol. 98. № 7. P. 592-600.
39. Camici P.G., d'Amati G., Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol*. 2015. Vol. 12. № 1. P. 48–62.
40. Jin Joo Park, Sung-Ji Park, Dong-Ju Choi. Microvascular angina: angina that predominantly affects women. *Korean J. Intern. Med*. 2015. Vol. 30. № 2. P. 140-147.
41. Соболева Г.Н., Гаман С.А., Терновой С.К., Шария М.А., Карпова И.Е., Карпов Ю.А. Нарушение перфузии миокарда левого желудочка при неизмененных коронарных артериях по данным объемной компьютерной томографии, совмещенной с фармакологической пробой аденозинтрифосфатом // *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2020. Т. 60. № 11. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1258.
42. Frishman W.H. β -Adrenergic blockade in cardiovascular disease. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2013. Vol. 18 (4). P. 310-9. DOI: 10.1177/1074248413484986.
43. Majidinia M., Rasmi Y., Khadem Ansari M., Seyed-Mohammadzad M., Saboory E., Shirpoor A., Metoprolol Improves Endothelial Function in Patients with Cardiac Syndrome X. *Iran. J. Pharm. Res*. 2016. № 15 (3). P. 561-566.
44. Wu M., Villano A., Russo G., Di Franco A., Stazi A., Lauria C., Sestito A., Lanza G.A., Crea F. Poor tolerance and limited effects of isosorbide-5-mononitrate in microvascular angina. *Cardiology*. 2015. Vol. 130 (4). P. 201-206. DOI: 10.1159/000370027.
45. Rahmani R., Niyazi S., Sobh-Rakhshankhah A., Guazz M., Mazaheri R., Hashemi N., Khoddami-Vishteh H. Effects of a cardiac rehabilitation program versus usual care on cardiopulmonary function in patients with cardiac syndrome X. *Cardiopulm Rehabil Prev*. 2020. Vol. 40. № 1. P. 41-47. DOI: 10.1097/HCR. 0000000000000439.