



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-96-103

УДК 616.13-005.4-06:616.12-009.72

EDN: KGZJWD

**М.А. Кравченко², Л.Д. Хидирова^{1,2}**

¹ — ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирск, Россия

² — Новосибирский клинический кардиологический диспансер, Новосибирск, Россия

МИКРОСОСУДИСТАЯ СТЕНОКАРДИЯ: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СНИЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РЕЗЕРВА

М.А. Kravchenko², L.D. Khidirova^{1,2}

¹ — Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk, Russia

² — Novosibirsk Clinical Cardiology Dispensary, Novosibirsk, Russia

Microvascular Angina Pectoris: The Pathophysiology of Decreased Coronary Reserve

Резюме

Проведен обзор современной российской и зарубежной литературы, посвященной проблеме нарушенного коронарного резерва кровотока как проявление микрососудистой дисфункции. При поиске информации по этому вопросу использованы материалы следующих баз данных: РИНЦ, Best Evidence, Scopus, Elsevier, PubMed, Clinical Evidence, Cochrane Library. Нарушение коронарного резерва кровотока — важное проявление микрососудистой дисфункции и ключевой диагностический критерий микроваскулярной стенокардии. Оценка этого показателя имеет высокую прогностическую и терапевтическую значимость. Учитывая гетерогенность патогенеза, дальнейшие исследования необходимы для персонализированного подхода к лечению пациентов с микроваскулярной стенокардией.

Ключевые слова: микрососудистая дисфункция, коронарный резерв кровотока, ишемия, эндотелиальная дисфункция, гиперреактивность гладкомышечных клеток, ПЭТ, ОКТ, МРТ, CFR

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 22.05.2025 г.

Одобрена рецензентом 11.07.2025 г.

Принята к публикации 09.10.2025 г.

Для цитирования: Кравченко М.А., Хидирова Л.Д. МИКРОСОСУДИСТАЯ СТЕНОКАРДИЯ: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СНИЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РЕЗЕРВА. Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(2): 96-103. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-96-103. EDN: KGZJWD

Abstract

A review of modern Russian and foreign literature on the problem of impaired coronary blood flow reserve as a manifestation of microvascular dysfunction has been conducted. When searching for information on this issue, materials from the following databases were used: RSCI, Best Evidence, Scopus, Elsevier, PubMed, Clinical Evidence, Cochrane Library. Violation of the coronary blood flow reserve is an important manifestation of microvascular dysfunction and a key diagnostic criterion for microvascular angina. The evaluation of this indicator has high prognostic and therapeutic significance. Given the heterogeneity of pathogenesis, further research is needed for a personalized approach to the treatment of patients with microvascular angina.

Key words: microvascular dysfunction, coronary blood flow reserve, ischemia, endothelial dysfunction, smooth muscle cell hyperreactivity, PET, OCT, MRI, CFR

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 22.05.2025

Reviewer approved 11.07.2025

Accepted for publication on 09.10.2025

For citation: Kravchenko M.A., Khidirova L.D. Microvascular Angina Pectoris: The Pathophysiology of Decreased Coronary Reserve. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(2): 96-103. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-96-103. EDN: KGZJWD

МВС — микроваскулярная стенокардия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, CFR — coronary flow reserve (коронарный резерв кровотока), NO — оксид азота, ЭД — эндотелиальная дисфункция, CBF — coronary blood flow (коронарный кровоток), ROS — reactive oxygen species (реактивные формы кислорода), СОД — супероксиддисмутаза, IL-1, IL-6, IL-18 — интерлейкины 1, 6, 18, TNF- α — фактор некроза опухоли альфа, СРБ — С-реактивный белок, NK-клетки — natural killer cells (естественные киллерные клетки), ТМАО — trimethylamine N-oxide (триметиламин-N-оксид), NF- κ B — nuclear factor kappa B (ядерный фактор каппа-B), NLRP3 — NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, CYP2C19 — цитохром P450 2C19, HDL-C — high-density lipoprotein cholesterol (липопротеиды высокой плотности), sST2 — soluble suppression of tumorigenicity 2 (растворимый рецептор подавления туморогенности 2), IL-33 — интерлейкин-33, hs-CRP — high-sensitivity C-reactive protein (высокочувствительный С-реактивный белок), suPAR — soluble urokinase plasminogen activator receptor (растворимый рецептор активатора плазминогена уракиназного типа), ET — эндотелин, VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule 1 (сосудистая клеточная молекула адгезии-1), ICAM-1 — intercellular adhesion molecule 1 (молекула межклеточной адгезии-1), PVAT — perivascular adipose tissue (периваскулярная жировая ткань), PGI2 — простаглицлин, EDHF — endothelium-derived hyperpolarizing factor (эндотелий-зависимый гиперполярирующий фактор), INOCA — ischemia with non-obstructive coronary arteries (ишемия без обструкции коронарных артерий), CMD — coronary microvascular dysfunction (коронарная микрососудистая дисфункция)

Введение

Микроваскулярная стенокардия (МВС) представляет собой особую форму ишемической болезни сердца (ИБС), при которой клиническая картина стенокардии сочетается с отсутствием ангиографически значимого стеноза крупных эпикардиальных коронарных артерий [1]. Исходя из клинической значимости микроваскулярной стенокардии, представляется целесообразным рассмотреть возможные патогенетические механизмы её формирования. Согласно обзору Kaski J-C et al., выделяют четыре ключевых типа микрососудистой дисфункции: эндотелиальная дисфункция, нарушения регуляции тонуса резистивных артериол, структурные ремоделирования микрососудов и воспалительно-метаболические нарушения [2]. Эти механизмы могут реализовываться как изолированно, так и в сочетании, формируя гетерогенную клиническую картину МВС у разных категорий пациентов. Одним из ключевых патофизиологических механизмов, лежащих в основе МВС, является нарушение коронарного резерва кровотока (coronary flow reserve, CFR) — важного показателя способности коронарного русла увеличивать перфузию миокарда в ответ на потребность в кислороде. В статье рассматриваются современные представления о физиологии CFR, механизмы его нарушения при микрососудистой дисфункции, методы диагностики и клиническое значение данного феномена. CFR отражает соотношение между максимальным (гиперемическим) и базальным (покойным) коронарным кровотоком [3]. Уменьшение CFR указывает на неспособность сосудистой системы адекватно адаптироваться к повышенной метаболической потребности миокарда. В норме значение CFR составляет >2.5. Снижение ниже этого порога свидетельствует о микрососудистой дисфункции при отсутствии анатомического стеноза магистральных артерий.

Коронарное кровоснабжение обеспечивается тремя функциональными звеньями:

- Эпикардиальные артерии (>500 мкм),
- Преартериолы (100–500 мкм),
- Артериолы (<100 мкм), регулирующие сопротивление кровотоку.

Регуляция осуществляется за счёт метаболических, миогенных и эндотелиальных механизмов, с участием оксида азота (NO), простаглицлина и эндотелина-1.

Механизмы нарушения коронарного резерва

Микроваскулярная стенокардия развивается вследствие функциональных и/или структурных изменений в коронарных микрососудах, причем нередко наблюдается сочетание обоих факторов. В частности, функциональные нарушения, ведущие к МВС, могут проявляться через нарушение расширения сосудов (вазодилаторные аномалии) и/или чрезмерное сужение коронарных микрососудов (микроваскулярный спазм). Нарушение вазодилатации может быть обусловлено как эндотелий-зависимыми, так и эндотелий-независимыми механизмами [9].

Эндотелиальная дисфункция

Под эндотелиальной дисфункцией (ЭД) понимается патологическое состояние, при котором нарушается равновесие между веществами с сосудорасширяющими, антимитогенными и антитромботическими свойствами (эндотелий-зависимыми релаксирующими факторами) и веществами, обладающими сосудосуживающим, протромботическим и пролиферативным действием (эндотелий-зависимыми суживающими факторами) [11]. Кроме того, ЭД сопровождается снижением биодоступности оксида азота (NO): уменьшается его синтез и/или усиливается деградация, что приводит к ограничению способности сосудов к вазодилатации. Исследования показали, что наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний способствует развитию эндотелиальной дисфункции, которая вызывает стойкое снижение коронарного кровотока (СВФ) или вазоконстрикцию с выраженным нарушением кровоснабжения миокарда [9, 11]. При дисбалансе эндотелиальной секреции увеличивается продукция вазоконстрикторов, таких как эндотелин-1, что приводит к изменению систолического ритма коронарных артерий и нарушению кровотока. Эти процессы

способствуют накоплению метаболитов в миокарде, усугубляют дисфункцию сосудистого эндотелия и могут стать причиной развития МВС [13].

Окислительный стресс (ROS) и нарушение ауторегуляции артериол

Исследования показывают, что снижение биодоступности оксида азота (NO) в сочетании с повышенным образованием реактивных форм кислорода (ROS) связывает провоспалительное состояние с эндотелиальной дисфункцией, наблюдаемой при МВС [8]. Эндотелиальная дисфункция, устойчивая к вазодилаторам, может вызывать ишемию миокарда, особенно во время физической нагрузки.

При МВС нарушается баланс вазоактивных веществ: увеличиваются уровни молекул межклеточной адгезии-1, эндотелина-1 и активности супероксиддисмутазы (СОД), что ведёт к избыточному накоплению ROS. Эти вазоконстрикторные факторы не компенсируются эндогенным NO и другими вазодилаторами [3]. Хотя теория эндотелиальных причин МВС была частично опровергнута исследованиями, показывающими сниженный ответ периферических сосудов на эндотелин у пациентов с МВС, неинвазивные методы оценки скорости пульсовой волны выявили схожие нарушения сосудистой реактивности у больных с МВС и ИБС [2, 3]. Дисфункция эндотелия также стимулирует мобилизацию клеток-предшественников из костного мозга, но их функциональная активность нарушена, что приводит к неправильной пролиферации [3]. Воспаление и нарушение иммунного ответа ускоряют развитие атеросклероза, влияя на микрососудистую систему. Ключевую роль в воспалительном каскаде играют интерлейкины IL-1, IL-6 и фактор некроза опухоли TNF- α [8].

Повышение уровней С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с МВС указывает на связь патофизиологии заболевания с хроническим воспалением. Нарушения иммунной системы, включая активацию NK-клеток и повышение провоспалительных цитокинов, способствуют сужению сосудов и рекрутингу лимфоцитов, усиливая окислительный стресс.

Кроме аутоиммунных заболеваний, хронические инфекции, например *Helicobacter pylori*, чаще выявляются у пациентов с МВС и могут вызывать эндотелиальную дисфункцию за счёт нарушения иммунной регуляции [3]. В последние годы растёт интерес к роли кишечной микробиоты в атеросклерозе [8]. Метаболиты, такие как триметиламин-N-оксид (ТМАО), образуются из холина, бетаина и L-карнитина под воздействием кишечных бактерий. Повышенный уровень ТМАО активирует путь NF- κ B, усиливая экспрессию провоспалительных генов, включая цитокины, молекулы адгезии и хемокины. Также ТМАО стимулирует окислительный стресс и активацию NLRP3-инфламмосомы с выделением IL-18 и IL-1 β . Таким образом, диета оказывает существенное влияние на уровни ТМАО и прогрессирование атеросклероза [8]. В недавнем исследовании пациентов с ожирением и ИБС использование пробиотиков, синбиотиков и функциональных пробиотических продуктов способствовало контролю уровней

ТМАО и HDL-C в плазме. Для оценки эффективности ингибирования продукции ТМАО в терапии атеросклероза необходимы дальнейшие исследования [8].

Поддержка воспалительного компонента в патофизиологии МВС подтверждается снижением уровней сывороточной дигидроксиэйкозатриеновой кислоты — одного из ключевых эпоксиэйкозатриеновых метаболитов, обладающих противовоспалительными и вазодилатирующими свойствами. Этот метаболит образуется при участии фермента цитохрома P450 (CYP) 2C19, и у пациентов с МВС значительно выше доля «плохих метаболизаторов» данного фермента, что приводит к нарушению регуляции сосудистого тонуса и беспрепятственной вазоконстрикции мелких коронарных сосудов [3]. Активация тромбоцитов, которая зависит от эйкозаноидной реакции, сопровождается повышением экспрессии их растворимого лиганда CD40, что стимулирует дальнейшее выделение провоспалительных цитокинов и способствует развитию проатерогенных процессов [3]. Одновременно наблюдается увеличение концентрации в сыворотке растворимого рецептора подавления туморогенности 2 (sST2) для интерлейкина-33 (IL-33). Активация данного рецептора ассоциируется с развитием сердечного фиброза и эндотелиальной дисфункции у пациентов с МВС.

Еще одним фактором, усугубляющим противовоспалительные механизмы у пациентов с МВС, является дефицит витамина D. Нарушение баланса между про- и противовоспалительными агентами дополнительно усугубляется снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, который играет роль эндогенного ингибитора сосудистого воспаления [3]. Исследования показали, что у больных МВС концентрация витамина D в сыворотке крови значительно ниже, чем у здоровых лиц, что позволяет рассматривать дефицит витамина D как возможный фактор риска, способствующий усилению воспалительных процессов, эндотелиальной дисфункции и развитию МВС [1]. Системное воспаление еще больше усугубляется провоспалительными циркулирующими микрочастицами, которые, как полагают, ответственны за модуляцию NO и высвобождение цитокинов, а также за набор моноцитов [8]. Хотя воспалительная теория весьма удобна, данных о положительном влиянии противовоспалительных препаратов на патогенез МСС недостаточно [3, 8]

Гиперреактивность гладкомышечных клеток и аномальная вазоконстрикция при провокационных тестах с ацетилхолином

Ацетилхолин является вазоактивным медиатором, который индуцирует сосудистый спазм посредством активации холинергических рецепторов, локализованных на гладкомышечных клетках сосудистой стенки. В условиях нормальной функции эндотелия ацетилхолин вызывает вазодилатацию за счёт стимуляции высвобождения оксида азота (NO). Однако при эндотелиальной дисфункции способность эндотелия продуцировать NO значительно снижена, что приводит к доминированию мускариновых рецепторов гладкой

мускулатуры и развитию вазоконстрикции. При микрососудистой спазме в ходе провокационного теста с ацетилхолином у пациента наблюдаются ишемические изменения на электрокардиограмме и воспроизводятся характерные клинические симптомы стенокардии, при этом ангиографически отсутствуют признаки сужения эпикардиальных коронарных артерий [6].

Повышенная чувствительность к катехоламинам

О доминировании адренергической системы у пациентов с МВС свидетельствуют также скинтиграфические исследования, которые показали нарушения захвата используемого маркера, аналога адреналина, конкурирующего с эндогенными катехоламинами в вегетативных нервных окончаниях сердечной мышцы [2]. Аналогичный вывод подтверждается нарушениями в системе нейронного контроля сердечной деятельности, оцененными с помощью спектрального анализа сегментов RR и метаболических исследований. Симптомы адренергической активации у пациентов с МСС могут частично быть результатом гиперчувствительности тканей к нестабильному уровню эндогенных катехоламинов. Такая гиперчувствительность адренергических рецепторов, вероятно, не ограничивается сердечными и респираторными нарушениями, а отражает стимулирующее действие рецепторов в бронхиальном дереве и легочном сосудистом русле у этих пациентов. Во время физических нагрузок падение внутримышечного pH и концентрации фосфокреатинина происходит слишком быстро и имеет длительный возврат к нормальным уровням [3]. Есть также доказательства, подразумевающие симпатическую дисфункцию при сосудистом ремоделировании и микрососудистых осложнениях. В литературе описаны данные о нарушении парасимпатического тонуса, а также симпатического преобладания при МВС [14]

Воспаление и ремоделирование микрососудов: роль цитокинов

Хроническое низкоуровневое воспаление играет ключевую роль в патогенезе микрососудистой дисфункции (МСД). Эндотелий-зависимая МСД, оцененная через реакцию микрососудов на ацетилхолин, коррелирует с повышением уровней воспалительных маркеров, включая высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP) и растворимый рецептор активатора плазминогена уракиназного типа (suPAR) [8]. Центральными медиаторами воспалительного каскада выступают провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) [3].

Активация иммунных клеток сопровождается высвобождением эндотелина (ET) и иммуномодулирующих активаторов ET, что приводит к нарушению эндотелиальной функции. В условиях воспалительной активации наблюдается увеличение экспрессии сосудистого клеточного адгезивного молекулярного комплекса 1 (VCAM-1) и молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), что усиливает взаимодействие моноцитов с эндотелием. Повышенное сродство интегринов моноцитов способствует их

адгезии и миграции через сосудистую стенку, вызывая повреждение эндотелиальных клеток.

Сигнальный путь, опосредуемый NOD-подобным рецепторным белком 3 (NLRP3), также играет значимую роль в патогенезе микрососудистых повреждений. В условиях ишемии-реперфузии в клетках микрососудов сердца (СМЕС) отмечается повышение экспрессии NLRP3, активация каспазы-1, а также значительное увеличение уровней провоспалительных интерлейкинов IL-1 β и IL-18, что вызывает локальное воспаление и способствует эндотелиальной дисфункции [10]. Кроме того, нарушения в сигнальной функции периваскулярной жировой ткани (PVAT) оказывают влияние на местное воспаление, атеросклеротический процесс и регуляцию микрососудистой функции. Исследования изолированных сосудов показали, что воспаление PVAT нарушает нормальный контроль микрососудистой функции скелетных мышц [7].

Периваскулярный фиброз и утолщение сосудистой стенки

Структурные аномалии, связанные с коронарной микрососудистой дисфункцией, в основном представлены просветным сужением внутрисстенных артериол и капилляров, периваскулярным фиброзом и разрежением капилляров, часто в контексте увеличения массы левого желудочка. Эти явления последовательно документированы у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и гипертонической болезнью сердца. В обоих этих условиях наблюдаемые морфологические изменения характеризуются неблагоприятным ремоделированием артериол, что приводит к утолщению медиальной стенки (в основном из-за гипертрофии гладких мышц и повышенного отложения коллагена) и различной степени утолщения интимных мышц, вызывая изменение коронарной физиологии и СBF. Важной общей чертой этих условий является диффузный характер «микрососудистого ремоделирования», который распространяется на весь левый желудочек [7].

Коронарная микрососудистая дисфункция характеризуется структурным и функциональным ремоделированием микроциркуляции, приводящим к нарушению саморегуляции коронарного кровотока. Эндотелий имеет фундаментальное значение для регулирования СBF посредством модуляции вазорелаксирующих веществ, включая оксид азота (NO), простаглицлин (PGI₂) и гиперполяризующие факторы, полученные из эндотелия (EDHF). Дисфункциональный эндотелий является результатом действия патологических вазоконстриктивных веществ (таких как эндотелин-1, супероксид, перекись водорода и тромбоксан), дисбалансирующих сосудистое устойчивое состояние. Кроме того, микрососудистый спазм включает в себя нарушение вазомоции (физиологические ритмические сокращения) и тесно связан с наличием эндотелиальной дисфункции [6]. Снижение CFR ассоциировано:

- с повышенным риском сердечно-сосудистых событий

По данным 16 исследований, включающим 8446 пациентов, наличие аномальной CFR в 3,7 раза повышало риск смерти. Этот вывод важен, потому что общая

смертность является устойчивым к смещению и клинически значимым результатом. Кроме того, аномальная CFR дает субъектам в 3,4 раза повышенную опасность сердечно-сосудистых событий, даже когда в отдельных исследованиях были скорректированы несколько других известных прогностических маркеров, таких как возраст, гипертония, сахарный диабет, дислипидемия, курение и предыдущий инфаркт миокарда. В среднем каждое снижение CFR на 0,1 единицы связано с увеличением риска смерти на 16%. Этот вывод показывает, что CFR представляет собой континуум риска, при этом более низкие уровни предрасполагают пациентов к более неблагоприятным клиническим результатам [5].

- с неблагоприятным прогнозом у пациентов с INOCA

INOCA (ischemia with non-obstructive coronary arteries, ишемия без обструкции коронарных артерий) — это клинический синдром, характеризующийся ишемическими симптомами при отсутствии основного стеноза диаметра эпикардиальной коронарной артерии $\geq 50\%$. В большинстве случаев INOCA вызвана CMD (coronary microvascular dysfunction — коронарная микрососудистая дисфункция, включая микрососудистый спазм), эпикардиальным коронарным спазмом или комбинацией патологий. Пациенты с INOCA имеют ухудшение качества жизни и повышенный риск долгосрочных сердечных событий, рецидивов госпитализации и увеличения расходов на здравоохранение. Прогностическое влияние измерений CFR было исследовано у пациентов с INOCA. У пациентов с аномальной CFR долгосрочные результаты, такие как основные неблагоприятные сердечные события и недостаточность целевых сосудов, увеличиваются по сравнению с пациентами с нормальным CFR [4]. Было продемонстрировано, что люди, живущие с INOCA, имеют худшее качество жизни. Кроме того, пациенты с INOCA характеризуются высокой ежегодной стоимостью медицинского обслуживания из-за частых госпитализаций и повторного проведения инвазивных тестов [12].

- с резистентностью к стандартной антиангинальной терапии

Другие лекарственные препараты, такие как ранолазин, ивабрадин, никорандил, потенциально могут быть использованы при МВС, в случае резистентности к стандартной терапии. Основным механизмом их действия при МВС является усиление антиангинальных эффектов. Никорандил может способствовать увеличению CFR. Результаты исследований по применению триметазидина при МВС свидетельствуют о различных эффектах. Все эти препараты рассматриваются как 2-й и 3-й этап терапии пациентов с рефрактерным МВС [2, 12].

Терапевтические подходы при нарушении CFR

Несмотря на гетерогенность патофизиологических механизмов МВС базисная фармакотерапия остается важнейшим элементом лечения. Традиционные антиангинальные препараты, включая β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА),

а также блокаторы кальциевых каналов (БКК), в настоящее время считаются терапией первой линии при МВС. В случаях недостаточной эффективности монотерапии обосновано использование их комбинаций, в частности бета-блокаторов с БКК.

У пациентов с нестабильным порогом развития стенокардии, обусловленной физической нагрузкой, предпочтение может быть отдано комбинированной фармакотерапии с индивидуальным подбором препаратов. При отсутствии клинически значимого ответа на стандартную терапию рекомендуется рассматривать альтернативные медикаментозные стратегии с применением никорандила, ранолазина, ивабрадина и эстрогенов, ингибиторов протонной помпы — с учетом индивидуальных клинико-функциональных характеристик пациента [16]. Блокаторы РААС (иАПФ/БРА): способствуют улучшению эндотелиальной функции, повышают показатели CFR у пациентов с микрососудистой дисфункцией [17]. β -блокаторы: снижают потребность миокарда в кислороде. Ивабрадин: удлиняет диастолу и улучшает коронарную перфузию. Нитраты: демонстрируют ограниченную клиническую эффективность при МВС, что отличает терапевтический подход в данной патологии от лечения классической стенокардии [16]. Ранолазин, никорандил: представляют собой перспективные препараты для терапии рефрактерной МВС. Никорандил, обладающий свойствами активатора АТФ-зависимых калиевых каналов и нитратного компонента, оказывает комплексное действие: расширяет сосуды, улучшает коронарный кровоток, снижает пред- и постнагрузку, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Протективный эффект никорандила связан с антиоксидантной активностью, подавлением апоптоза и воспалительной реакции миокарда в условиях ишемии, что подтверждено в доклинических и клинических исследованиях [15]. Ранолазин реализует антиангинальный эффект через ингибирование позднего натриевого тока (late INa) в кардиомиоцитах. При ишемии активируется патологический поздний натриевый ток, что приводит к накоплению Na^+ в клетке. Это, в свою очередь, активирует обменник $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ и вызывает вторичное внутриклеточное накопление Ca^{2+} [18].

Таким образом, рациональный выбор медикаментозной терапии при микроваскулярной стенокардии должен учитывать индивидуальные особенности течения заболевания и вариабельность клинического ответа на стандартные антиангинальные средства. При недостаточной эффективности традиционного подхода оправдано применение альтернативных препаратов, таких как ранолазин, никорандил, ивабрадин и блокаторы РААС. Особое внимание следует уделять препаратам, воздействующим на патогенетические звенья микрососудистой ишемии — в частности, ранолазину, устраняющему ионный дисбаланс на клеточном уровне, и никорандилу, сочетающему сосудорасширяющее, антиоксидантное и цитопротективное действие [19, 20]. Комплексная терапия с учетом клинико-функциональных характеристик пациента обеспечивает более эффективный контроль симптомов и способствует улучшению прогноза при микрососудистой стенокардии.

Обсуждение

МВС в последние годы всё чаще признаётся клинически значимой формой ИБС, характеризующейся дисфункцией коронарных микрососудов при отсутствии обструктивных поражений эпикардиальных артерий. Согласно данным современных рандомизированных исследований и крупных регистров, частота встречаемости МВС среди пациентов с подозрением на ИБС, но без значимого стеноза коронарных артерий, составляет от 30 до 50 % [21, 22]. Одним из наиболее масштабных исследований, освещающих роль МВС в патогенезе ОКС, является клиническое исследование ISCHEMIA, в котором у части пациентов с исходно «незначимым» поражением крупных сосудов выявлена выраженная микрососудистая дисфункция, сопровождавшаяся ухудшением прогноза и повышением риска сердечно-сосудистых событий [23]. Подобные данные подтверждены в исследовании CorMicA (Coronary Microvascular Angina) — рандомизированном контролируемом исследовании, показавшем, что использование функциональной стратификации микрососудистого тонуса и индивидуализация терапии улучшали качество жизни и симптомы стенокардии у данной категории больных [24]. Кроме того, результаты подгруппового анализа женщин в регистре WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) свидетельствуют, что микроваскулярная ишемия у женщин ассоциирована с более высоким риском сердечно-сосудистой смертности и сердечной недостаточности, подчёркивая клиническую значимость МВС, как предиктора тяжёлых исходов [25, 26]. Таким образом, микроваскулярная стенокардия перестаёт рассматриваться как доброкачественное состояние. Современные данные подтверждают её важную роль в развитии ОКС и других неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также необходимость раннего выявления и таргетного лечения.

Основная проблема МВС заключается в разнообразии клинических проявлений и недостаточном понимании патогенеза данного состояния. При оценке эффективности терапии важно рассмотреть не только антиангинальную терапию, которая была представлена выше, но и подходы к назначению прогностически модифицирующих лекарственных препаратов [27]. Многие исследования подтверждают, что многие блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы могут улучшать эндотелиальную функцию и снижать кардиоваскулярный риск, в то время как статины оказывают модулирующее действие на уровень холестерина и воспалительных процессов [28, 30]. Терапия антагонистами кальция также имеет свое место в лечении, так как может облегчать симптомы за счет расслабления сосудов и улучшения коронарного кровоснабжения [29, 30]. Антитромбоцитарные препараты могут быть полезны для снижения риска тромбообразования, что особенно актуально для пациентов с сопутствующими заболеваниями [30,31]. Не менее важным является применение антиоксидантов, которые способны снижать оксидативный стресс, что имеет значение в контексте патофизиологии микроваскулярной стенокардии [33].

Таким образом, комплексный подход к лечению с учетом этих различных классов препаратов может значительно улучшить качество жизни пациентов и снизить риск сердечно-сосудистых событий.

Заключение

Хроническое низкоуровневое воспаление является ключевым фактором в развитии и прогрессировании микрососудистой дисфункции, что подтверждается повышенными уровнями провоспалительных цитокинов и маркеров системного воспаления. Активизация иммунных клеток и связанных с ними сигнальных путей, таких как NLRP3-инфламмосома, ведет к повреждению эндотелиальных клеток и нарушению сосудистого гомеостаза. Нарушения в регуляции периваскулярной жировой ткани дополнительно усугубляют локальное воспаление и функциональные нарушения микрососудов. Полученные данные подчеркивают важность комплексного подхода к диагностике и терапии микрососудистой дисфункции с учетом противовоспалительных стратегий, направленных на нормализацию эндотелиальной функции и предотвращение сосудистых осложнений. Дальнейшие исследования необходимы для разработки эффективных терапевтических вмешательств, нацеленных на модуляцию воспалительных процессов и ремоделирование микрососудов.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Кравченко М.А.: разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных

Хидирова Л.Д.: разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Kravchenko M.A.: concept and design development or data analysis and interpretation

Khidirova L.D.: concept and design development or data analysis and interpretation, manuscript justification or revision for critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript

Список литературы / References:

1. Горшенина Е.И., Иневаткина Ю.Н., Куркина Н.В., и др. Микрососудистая стенокардия. Современные проблемы науки и образования. 2021; 3: 185. doi: 10.17513/spno.30835
Gorshenina E.I., Inevatkina Y.N., Kurkina N.V., et al. Microvascular angina. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2021; 3: 185. doi: 10.17513/spno.30835 [In Russian].
2. Kaski J.S., Crea F., Hersh B.J., Kamichi G. Reassessment of coronary heart disease. *Circulation*. 2018; 138(14): 1463–1480. doi: 10.1161/Circulationaha.118.031373. PMID:30354347.
3. Jarczowski J., Jarczewska A., Boryczko A., et al. Microvascular angina (Cardiac Syndrome X) from a historical overview, epidemiology,

- pathophysiology to treatment recommendations — a mini-review. *Folia Med Cracov.* 2021; 61(3): 95–114. doi: 10.24425/fmc.2021.138954.
4. Sagris M., Theofilis P., Antonopoulos A.S., et al. Inflammation in coronary microvascular dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(24): 13471. doi: 10.3390/ijms222413471.
 5. Smilowitz N.R., Toleva O., Chieffo A., Perera D., Berry C. Coronary microvascular disease in contemporary clinical practice. *Circ Cardiovasc Interv.* 2023; 16(6): e012568. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012568.
 6. Kelshiker M.A., Seligman H., Howard J.P., et al. Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2022; 43(16): 1582–1593. doi: 10.1093/eurheartj/ehab775.
 7. Rehan R., Yong A., Ng M., Weaver J., Puranik R. Coronary microvascular dysfunction: a review of recent progress and clinical implications. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10: 1111721. doi: 10.3389/fcvm.2023.1111721.
 8. Weerts J., Mourmans S.G.J., Barandiarán Aizpurua A., et al. The role of systemic microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Biomolecules.* 2022; 12(2): 278. doi: 10.3390/biom12020278.
 9. La Vecchia G., Fumarulo I., Caffè A., Chiato M., Montone R.A., Aspromonte N. Microvascular dysfunction across the spectrum of heart failure pathology: pathophysiology, clinical features and therapeutic implications. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(14): 7628. doi: 10.3390/ijms25147628.
 10. Del Buono M.G., Montone R.A., Camilli M., et al. Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 78(13): 1352–1371. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.042.
 11. Deng J. Research progress on the molecular mechanism of coronary microvascular endothelial cell dysfunction. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021; 34: 100777. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100777.
 12. Контковский Е.А., Кошелева Е.Н., Дубовик А.В., и др. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных с микрососудистой стенокардией. *Университетская клиника.* 2020; 2(35): 60–66. doi: 10.26435/UC.V012(35).441
Kontovskiy E.A., Kosheleva E.N., Dubovik A.V., et al. Correction of endothelial dysfunction in patients with microvascular angina. *Universitetskaya Klinika.* 2020; 2(35): 60–66. doi: 10.26435/UC.V012(35).441 [In Russian].
 13. Hansen B., Holtzman J.N., Juszczynski C., et al. Ischemia with no obstructive arteries (INOCA): a review of the prevalence, diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol.* 2023; 48(1): 101420. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101420.
 14. Yang R., Bai Z., Liang C., Qi F. Treatment of microvascular angina pectoris by activating blood circulation to remove blood stasis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2024; 103(41): e40012. doi: 10.1097/MD.00000000000040012.
 15. Mehta P.K., Huang J., Levit R.D., Malas W., Waheed N., Bairey Merz C.N. Ischemia and no obstructive coronary arteries (INOCA): a narrative review. *Atherosclerosis.* 2022; 363: 8–21. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.11.009.
 16. Zhang Y., Wang X., Liu R., et al. The effectiveness and safety of nicorandil in the treatment of patients with microvascular angina: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(2): e23888. doi: 10.1097/MD.00000000000023888.
 17. Soleymani M., Masoudkabar F., Shabani M., Vashghani-Farahani A., Behnoush A.H., Khalaji A. Updates on pharmacologic management of microvascular angina. *Cardiovasc Ther.* 2022; 2022: 6080258. doi: 10.1155/2022/6080258.
 18. Бокерия О.Л., Hebert K., Кудзоева З.Ф. Ранолозин — ингибитор позднего натриевого тока: возможности использования при аритмиях, результаты клинических исследований. *Анналы аритмологии.* 2015; 2: 151–161.
Bokeria O.L., Hebert K., Kudzoeva Z.F. Ranolazine — late sodium current inhibitor: possibilities of use for arrhythmias, results of clinical trials. *Annals of Arrhythmology.* 2015; 2: 151–161 [In Russian].
 19. Ullrich-Daub H., Daub S., Olschewski M., Münzel T., Gori T. Diseases of the coronary microcirculation: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2023; 120(44): 739–746. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0205.
 20. Ларина В.Н., Корчагин И.А. Консенсус европейских экспертов по ведению пациентов с ишемией с необструктивным поражением коронарных артерий при хроническом коронарном синдроме: возможности применения в амбулаторной клинической практике в России. *Архив внутренней медицины.* 2022; 12(5): 330–340. doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-330-340.
Larina V.N., Korchagin I.A. Consensus of European experts on the management of patients with ischemia with non-obstructive coronary arteries and chronic coronary syndrome: possibilities for use in outpatient clinical practice in Russia. *Russian Archives of Internal Medicine.* 2022; 12(5): 330–340. doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-330-340 [In Russian].
 21. Odanović N., Schwann A.N., Zhang Z., et al. Long-term outcomes of ischaemia with no obstructive coronary artery disease (INOCA): a systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 2024; 11(2): e002852. doi: 10.1136/openhrt-2024-002852.
 22. Shimokawa H., Suda A., Takahashi J., et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) Group. *Eur Heart J.* 2021; 42(44): 4592–4600. doi: 10.1093/eurheartj/ehab282.
 23. Filali Y., Kesäniemi A., Ukkola O. Soluble ST2, a biomarker of fibrosis, is associated with multiple risk factors, chronic diseases and total mortality in the OPERA study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2021; 81(4): 324–331. doi: 10.1080/00365513.2021.1904518.
 24. Maron D.J., Hochman J.S., O'Brien S.M., et al. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: rationale and design. *Am Heart J.* 2018; 201: 124–135. doi: 10.1016/j.ahj.2018.04.011.
 25. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., et al.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1503–1516. doi: 10.1056/NEJMoa070829.
 26. Tjoe B., Barsky L., Wei J., Samuels B., Azarbal B., Merz C.N.B., Shufelt C. Coronary microvascular dysfunction: considerations for diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med.* 2021; 88(10): 561–571. doi: 10.3949/ccjm.88a.20140.
 27. Schroder J., Michelsen M.M., Mygind N.D., et al. Coronary flow velocity reserve predicts adverse prognosis in women with angina and no obstructive coronary artery disease: results from the iPOWER study. *Eur Heart J.* 2021; 42(3): 228–239. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa944.
 28. Карпов Ю.А., Соболева Г.Н., Ерпылова Е.А. Микрососудистая стенокардия: вопросы диагностики и лечения. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2019; 4: 22–24.
Karpov Yu.A., Soboleva G.N., Erpylova E.A. Microvascular angina: diagnosis and treatment. *Atmosphere. Cardiology News.* 2019; 4: 22–24 [In Russian].
 29. Vrints C., Andreotti F., Koskinas K.C., et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2024; 45: in press.

30. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020; 41: 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
31. Масленникова О.М., Ойноткинова О.Ш., Стародубова А.В., и др. Обзор рекомендаций Европейского общества кардиологов 2024 г. по ведению хронических коронарных синдромов: что нового. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20(31): 9–22. doi: 10.33978/2307-3586-2024-20-31-9-22
Maslennikova O.M., Oynotkinova O.Sh., Starodubova A.V., et al. Review of the recommendations of the European Society of Cardiology in 2024 on chronic coronary syndromes: what's new. *Effective Pharmacotherapy.* 2024; 20(31): 9–22. doi: 10.33978/2307-3586-2024-20-31-9-22 [In Russian].
32. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В., и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал.* 2024; 29(9): 6110. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6110.
Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Panov A.V., et al. Stable coronary heart disease. *Clinical guidelines 2024. Russian Journal of Cardiology.* 2024; 29(9): 6110. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6110 [In Russian].
33. Горшенина Е.И., Иневаткина Ю.Н., Куркина Н.В., и др. Микрососудистая стенокардия. Современные проблемы науки и образования. 2021; 3. doi: 10.17513/spno.30835
Gorshenina E.I., Inevatkina Yu.N., Kurkina N.V., et al. Microvascular angina pectoris. *Modern Problems of Science and Education.* 2021; 3. doi: 10.17513/spno.30835 [In Russian].

Информация об авторах

Хидирова Людмила Даудовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий кардиолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», Новосибирск, E-mail: h_ludmila73@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org: 0000-0002-1250-8798>

Кравченко Марина Александровна — студентка 5 курса ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, E-mail: m.kravchenko02@mail.ru

Information about the authors

Lyudmila D. Khidirova — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Leading Cardiologist of the State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region "Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary", Novosibirsk, E-mail: h_ludmila73@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org: 0000-0002-1250-8798>

Marina A. Kravchenko — 5th-year student of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, E-mail: m.kravchenko02@mail.ru

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Устали искать качественную медицинскую информацию?

Мы уже всё нашли для вас!

Telegram-канал журнала «Архивъ внутренней медицины» — это:

- 🔥 **Только доказательная медицина** — без мифов и спекуляций
- 💡 **Клинические лайфхаки** — готовые решения для сложных случаев
- 📊 **Разборы исследований** — без воды, с практическими выводами
- 🎤 **Записи конференций** — доступ к выступлениям ведущих специалистов
- 👥 **Профессиональное сообщество** — общение с коллегами

Подписывайтесь — будет полезно!

👉 <https://t.me/medarhive>