

УДК 616.127-005.4-073+616.132.2

DOI: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2021.3.1624>**В.А. Скибчик¹, Ю.П. Мелень²**¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького² КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова»

Механізми та діагностика ішемії міокарда в пацієнтів з інтактними коронарними артеріями

У статті описано патогенетичні механізми, які лежать в основі виникнення ішемії міокарда і появи нападів стенокардії в пацієнтів без обструктивного ураження коронарних артерій (ischemic non-obstructive coronary artery, INOCA) на основі проведеної коронарографії. Визначено групи пацієнтів, яким необхідно проводити додаткову інвазивну діагностику, за допомогою внутрішньокоронарного введення вазоактивних агентів (аде-нозин, ацетилхолін). Детально представлені особливості застосування інвазивної діагностичної процедури. Описані основні показники (резерв коронарного кровообігу, індекс мікровазулярної резистентності, гіперемічна мікровазулярна резистентність), методика їх визначення та величини, за допомогою яких можна ідентифікувати основний патофізіологічний механізм, що лежить в основі розвитку порушеного кровопостачання міокарда. Особливу увагу приділено факторам, які ускладнюють інтерпретацію результатів, а також відзначено безпечність проведення цієї процедури згідно з результатами досліджень. Інформація, отримана під час проведення інвазивної діагностичної процедури, дозволяє визначити відповідний ендотип INOCA, з метою встановлення правильного діагнозу і призначення ефективного медикаментозного лікування, що поліпшує показники якості життя і прогноз захворювання в цієї когорти пацієнтів.

Ключові слова: інтактні коронарні артерії, коронарографія, інвазивна діагностична процедура, вазоспастична стенокардія, мікровазулярна стенокардія.

Посилання: Скибчик В.А., Мелень Ю.П. Механізми та діагностика ішемії міокарда в пацієнтів з інтактними коронарними артеріями // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. – 2021. – № 3. – С. 16–24.

To cite this article: Skybchik VA, Melen YuP. Mechanisms and diagnosis of myocardial ischemia in patients with intact coronary arteries. *Cardiac Surgery and Interventional Cardiology*. 2021;3(34):16-24 (in Ukr.).

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – це світова проблема, яка призводить до передчасної втрати працездатності та раптової смерті [22]. Класичною причиною розвитку ІХС є коронарний атеросклероз, при цьому порушенню вазомоторної функції в коронарних артеріях (КА) присвячено багато сучасних наукових досліджень [33]. Приблизно в половини пацієнтів, які мають симптоми стенокардії, при проведенні діагностичної коронарографії не виявлено гемодинамічно значущих змін, проте в цієї когорти пацієнтів спостерігаються

вазомоторні розлади, зокрема мікровазулярна стенокардія (MVA) та/або вазоспастична стенокардія (VSA) [14]. Варто відзначити, що проведення самої коронарографії при цих розладах має дуже низьку чутливість для їх виявлення і потребує більш розширеного дослідження за допомогою введення вазоактивних речовин з метою встановлення патогенетичних механізмів, які зумовлюють розвиток ішемії міокарда, що можливо при проведенні інвазивної діагностичної процедури (ІДП) [14]. Спазм великих епікардіальних артерій

викликає VSA, описану раніше як стенокардія Принцметала або «варіантна ангіна». Спазм дрібних судин та/або порушення їх вазодилатації викликають MVA, відому як «коронарний синдром Х». Вазоспастичні розлади епікардіального і мікрovasкулярного компонентів діагностують за допомогою проведення фармакологічних тестів на реактивність (ацетилхолін і аденозин). Варто зазначити про часте поєднання вазомоторних розладів КА і наявності в них атеросклеротичного ураження [12]. Коронарна вазомоторна дисфункція призводить до невідповідності між попитом і пропозицією міокарда в крові та поживних речовин, індукуючи ішемію міокарда, яка може бути тимчасовою, періодичною та/або хронічною [18]. Ішемія міокарда без обструктивного ураження КА (ischemic non-obstructive coronary artery, INOCA) зазвичай перебігає хронічно [33]. Згідно з даними Європейського товариства кардіологів переглянуто номенклатуру стабільної стенокардії, яка перейменована на «хронічний коронарний синдром», що охоплює пацієнтів з ознаками та симптомами INOCA [13]. Цей тип стенокардії присутній у 1 з 5 пацієнтів з діагнозом хронічного коронарного синдрому [27]. В основному це жінки, в яких прогноз та якість життя відповідно погіршуються [31]. Епікардіальний спазм також може бути основною причиною розвитку гострого інфаркту міокарда (ГІМ) другого типу [13].

У цьому огляді ми звертаємо увагу на діагностичні методи, які допомагають виявити патологічні процеси та ідентифікувати пацієнтів, яким необхідно проводити ІДП.

Чому варто оцінювати вазомоторну функцію коронарних судин

Проведення інвазивної ангіографії з функціональним визначенням вазомоторної функції КА дає можливість: точно встановити діагноз, прогнозувати подальший перебіг захворювання і підібрати оптимальне медикаментозне лікування. За останні десятиліття відзначається позитивна динаміка у збільшенні кількості обстежень і проведенні діагностики на предмет виявлення вазомоторної дисфункції в КА (рис. 1).

При проведенні рутинної коронарографії ми отримуємо тільки інформацію про ступінь звуження коронарних судин, не оцінюючи їх вазомоторну функцію. Додаткові методи коронарної візуалізації (внутрішньосудинний ультразвук) дають інформацію тільки про стан стінки КА і наявність міокардіальних містків, що може також бути однією з причин стенокардії, проте не оцінює функціональний стан судин. Тому, здійснивши розширену ІДП, можна чітко визначити, який основний патологічний механізм домінує в основі розвитку нападів стенокардії в кожного конкретного пацієнта (мікрovasкулярний чи епікардіальний, інколи трапляються поєднані випадки) і призначити відповідну оптимальну медикаментозну терапію згідно із сучасними європейськими рекомендаціями, поліпшуючи в подальшому показники якості життя і прогноз захворювання [13].

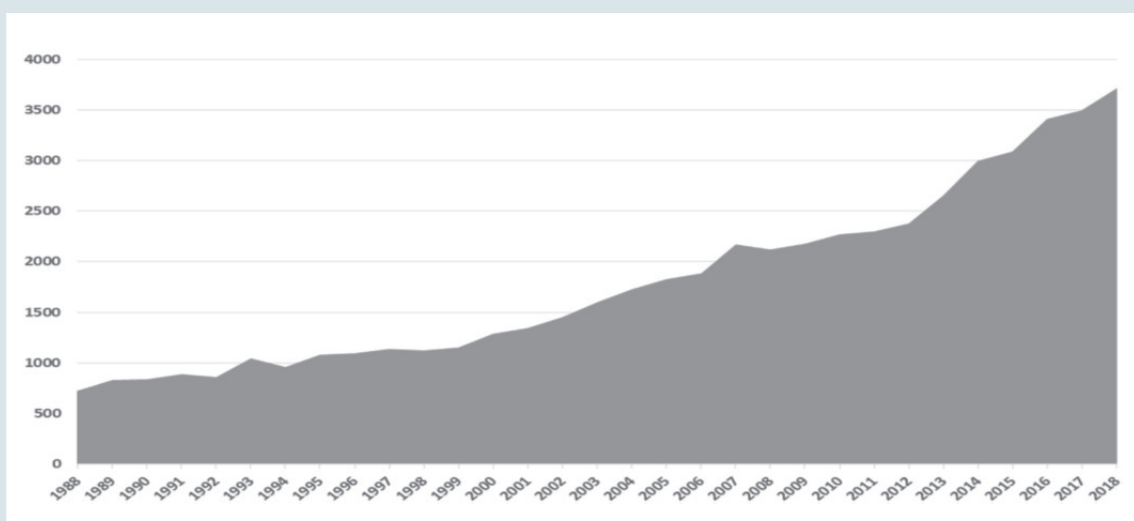


Рис. 1. Графік обстеження і виявлення коронарної вазомоторної дисфункції протягом останніх десятиліть (Т. J. Ford та співавт., 2020)

Патофізіологічні основи вазомоторної коронарної дисфункції

Розлади механізмів коронарної авторегуляції можуть бути зумовлені як структурними, так і функціональними змінами [20]. Ішемічна судинна дисфункція (підвищений опір) може виникнути внаслідок патологічної перебудови судинної стінки, її запалення або змін у складі та об'ємі позасудинного (інтерстиціального) матриксу [15], а також системних змін, зокрема підвищеної капіляропроникності та порушення функції артеріол [8]. Є дані, які підтверджують порушення функції судин у різних коронарних басейнах, що зазвичай не призводять до загального зниження показників коронарного кровоплину, проте свідчать про початок розвитку патологічних процесів авторегуляції [13]. Спазм КА характеризується гострим розвитком, зі значним зменшенням коронарного кровонаповнення. У дослідженні J. Kaski та співавторів продемонстровано, що коронарна гіперреактивність (спазм гладеньком'язових клітин) в основному має фокальний, а не дифузний характер і виникає внаслідок дії відповідних подразників (холод, ацетилхолін) [12]. Ендотеліальна дисфункція пов'язана зі спазмом КА, посилює його ймовірність і тяжкість, але не є основним пусковим механізмом [29]. Серед механізмів, здатних викликати вазоспазм, також є серцево-судинні фактори ризику: запалення, оксидативний стрес, генетичні та етнічні схильності [15]. Підтвердженням описаного вище є зображення КА за допомогою позитронно-емісійної томографії з ¹⁸F-фтордезоксиглюкозою, де виявлено локалізоване запалення в коронарній адвентиції та периваскулярній жировій тканині в пацієнтів зі схильністю до вазоспастичної стенокардії [19]. У дослідженнях визначено підвищений вміст прокінази, який є медіатором, що спричиняє епікардіальний і мікроvasкулярний коронароспазм, особливо у хворих з мікроvasкулярною дисфункцією [28]. Вегетативний дисбаланс, гіпервентиляція та активація тромбоцитів також слугують потенційними тригерами розвитку коронароспазму [19]. Ендотеліальна дисфункція, як правило, випереджає і провокує ризик розвитку атеросклерозу [4].

Основні показники, отримані при проведенні інвазивної діагностичної процедури

Параметри, які характеризують вазомоторну функцію КА, визначаються за допомогою методу термодилуції (PressureWire X, Abbott)

або доплерометрії (ComboWire XT, Volcano) в дистальних відділах КА [32]. До основних показників належать: резерв коронарного кровоплину (CFR), який розраховується з використанням методів термодилуції (у нормі становить $> 2,0$) і доплерометрії (норма $> 2,5$) [17]. Цей параметр не відображає тільки стан мікроvasкулярного компонента, оскільки на його результат також впливає епікардіальний кровообіг. Тому для оцінювання стану мікроvasкулярної системи важливо визначити індекс мікроvasкулярної резистентності (IMR), який встановлюється методом термодилуції за допомогою внутрішньокоронарного введення 3 мл фізіологічного розчину і характеризує здатність мікроvasкулярної системи відповідати її дилатацією при збільшенні потреби міокарда в кисні [17]. У нормі IMR становить < 25 і визначається на основі трьох послідовних вимірювань – для отримання більш точних і достовірних результатів [27]. Для рівня IMR > 25 відзначено швидше досягнення первинної кінцевої точки у вигляді великих гострих серцево-судинних подій (major acute cardiovascular events, MACE) в пацієнтів з INOCA [28]. Іншим параметром, що характеризує резистентність мікроvasкулярного русла, є гіперемічна мікроvasкулярна резистентність (HMR), яка визначається доплерометричним методом і у нормі становить $< 2,4$ [28]. Варто зазначити, що ці показники, виміряні за допомогою термодилуції, є простішими в застосуванні і, відповідно, достовірніше й точніше відображають мікроvasкулярну функцію, на відміну від методів доплерометрії, які є складнішими у виконанні і зумовлюють занижені показники, що може призвести до неточної інтерпретації результатів [35].

Для визначення патологічних механізмів застосовують судинорозширювальні або гіперемічні стимулятори, у вигляді фармакологічних препаратів (аденозин, ацетилхолін) [3]. Оксид азоту, синтезований ендотелієм судин, в основному спричиняє безпосередньо вазодилатацію епікардіальних КА, що відображає ендотеліязалежне розширення судин, для визначення якого застосовують ацетилхолін [26]. Після внутрішньокоронарної інфузії низьких доз ацетилхоліну при дисфункції ендотелію відбувається зменшення на 1 або більше сегментів діаметра просвіту артеріол і капілярів $> 20\%$ [14]. Залежно від ступеня зменшення просвіту діаметра судини визначається градація між легкою (20–40%) і тяжкою дисфункцією ендотелію ($> 80\%$) [21]. Також ще одним параметром, який характеризує ендотеліязалежну дисфункцію, є зменшення коронарного кровообігу (CBF) у відповідь на інфузію ацетилхоліну, яка в нормі повинна збільшуватися

Таблиця

Інвазивні діагностичні показники, які характеризують різні діагностичні групи ішемічної хвороби серця

Діагностичні групи	Патогенетична ланка	Критерії встановлення діагнозу
Мікровазулярна стенокардія	Підвищена мікровазулярна резистентність Порушення коронарної вазорелаксації Мікровазулярний спазм	IMR > 25 HMR > 2,4 CFR < 2,0 Напад стенокардії протягом інфузії ацетилхоліну з ішемічними змінами сегмента ST, без ознак епікардіального коронароспазму (< 90 %)
Вазоспастична стенокардія	Епікардіальний спазм	Напад стенокардії протягом інфузії ацетилхоліну з ішемічними змінами сегмента ST і ознаками епікардіального коронароспазму (> 90 %)
Обструктивне ураження КА		FFR < 0,8 iFR < 0,89
Ендотеліальна дисфункція		Порушення вазодилатації або відсутність збільшення коронарного кровообігу протягом інфузії низьких доз ацетилхоліну, які супроводжуються нападом стенокардії з ішемічними змінами сегмента ST, без ознак епікардіального коронароспазму

CFR – резерв коронарного кровоплину; IMR – індекс мікровазулярної резистентності; HMR – гіперемічна мікровазулярна резистентність; FFR – фракційний резерв коронарного кровоплину; iFR – негіперемічний показник коронарного кровообігу.

на 50 %. Відносно цього виділяють легкий (зміна CBF від 0 до < 50 %) або тяжкий ступінь (< 0 % зміни в CBF) [22]. Під час проведення ІДП також оцінюється ендотеліїнезалежна дисфункція (зумовлена вираженою гіпертрофією лівого шлуночка, наявністю інтерстиційного набряку або формування рубця в міокарді), яку визначають після внутрішньокоронарного введення аденозину з вимірюванням CFR, що зумовлює його зменшення < 2,0 (метод термодилуції) або < 2,5 (при доплерометрії) [21]. Відповідно, наявність дисфункції ендотелію, підтвердженої тестуванням за допомогою реактивності на ацетилхолін або аденозин у катетеризаційній лабораторії, пов'язана з вищими концентраціями тропоніну I і відповідно вищим ризиком розвитку МАСЕ протягом ($7,0 \pm 0,3$) року спостереження порівняно з пацієнтами, в яких за даними тестів немає ендотеліальної дисфункції (1,35 проти 0,7 нг/л; $p = 0,02$) [5]. Основні інвазивні діагностичні показники, які характеризують різні ендотипи ІНОСА, представлені в таблиці.

Фармакологічні агенти, необхідні для проведення інвазивної діагностичної процедури

Для проведення тесту на вазореактивність КА використовують ацетилхолін або ергоновін з їх внутрішньокоронарним введенням [15]. Ці речовини залежно від доз застосування здатні викликати спазм або розширення гладеньком'язових клітин судин серця і відповідно провокувати вазоспазм або їх дилатацію [25]. Стандартний

підхід передбачає послідовне внутрішньокоронарне введення ацетилхоліну в концентраціях, що наростають, – 2, 20, 100 та 200 мг з інтервалом 2 хв [34]. У більшості випадків спазм коронарних судин відбувається при введенні 100 або 200 мг у ліву КА [34]. Коли виникає спазм мікроциркуляторного компонента кровопостачання міокарда, коронарний кровоплин тимчасово зменшується або припиняється за відсутності спазму епікардіальних КА, тоді як пацієнт зазвичай відчуває біль у грудях з появою ішемічних змін на електрокардіограмі, зі зменшенням рівня CBF, який становить < 1,5. Для швидкого усунення коронароспазму використовують внутрішньокоронарне введення нітрогліцерину в дозі 200 мкг. Епікардіальний коронарний спазм визначається згідно з критеріями COVADIS, до яких належать: наявність болювого синдрому, ішемічні зміни на електрокардіограмі (депресія або елевация сегмента ST) і звуження просвіту судин на 90 % [30]. При проведенні обстеження в басейні правої КА можливі вияви брадикардії, транзиторної поперечної атріовентрикулярної блокади або виникнення пароксизму фібриляції передсердь. Враховуючи властивість ацетилхоліну спричиняти індукцію брадикардії, безпечним є введення половинної дози (тобто 50 мг замість 100 мг). Ергоновін може бути альтернативним варіантом для індукування спазму КА через здатність впливати на 1D-рецептори серотоніну гладеньком'язових клітин. Внутрішньокоронарний ергоновін (від 20 до 60 мг) є альтернативою ацетилхоліну для оцінки спазму коронарних судин у деяких країнах Азії

[29]. Проте в більшості клінік використовують ацетилхолін, який є широко доступним і вважається більш безпечним для проведення вазореактивного тесту [23].

Для визначення гемодинамічної значущості стенозів у КА проводять тест з аденозином, який активує судинні рецептори A₂, що спричиняють переважно ендотелійнезалежне розширення мікроvasкулярних судин – гіперемію міокарда [33]. Стандартним підходом для досягнення гіперемії є внутрішньовенне застосування аденозину (140 мг/кг за 1 хв), який вводиться через велику периферичну вену. Альтернативним шляхом введення аденозину є його внутрішньокоронарний болюс у дозі 200 мкг для лівої КА і 100 мкг – для правої КА [1]. Гемодинамічними маркерами розвитку гіперемії є наявність двох із трьох представлених критеріїв: 1) «вентрикуляризація» форми дистального відділу хвилі тиску; 2) зникнення в дистальному відділі дикротичної хвилі; 3) розходження середнього значення аортального та дистального тиску [16]. Зміни частоти серцевих скорочень, артеріального тиску є менш надійним показником досягнення коронарної гіперемії, і її використання не рекомендується у рутинній клінічній практиці [16].

Діагностика ішемії при незмінених коронарних артеріях

Коронарографія є стандартним методом для виявлення обструктивних форм ІХС за допомогою введення контрастної речовини з метою анатомічної візуалізації КА [6]. Обмежена просторова роздільна здатність ангіографії не дозволяє візуалізувати стан артерій, які значною мірою регулюють коронарний кровоплин міокарда, проте дає можливість запідозрити порушення їх функції за допомогою непрямих ознак (сповільнений кровоплин ТІМІ менше 2, виражена звивистість судин, низький ступінь перфузії міокарда за допомогою шкали Myocardial Blush Grade – 2 і менше). Останніми роками значну увагу приділяють вивченню механізмів коронарної авторегуляції й розробленню сучасних методів діагностики, які б могли виявити причини появи ішемії міокарда в пацієнтів з інтактними КА. Згідно із сучасними рекомендаціями пацієнтам з високим рівнем виявлення ІХС (більше 85 %) первинно рекомендується проведення неінвазивної КТ-коронарографії, згідно з результатами якої здійснюється подальший діагностичний алгоритм (проведення інвазивної коронарографії). За наявності стенотичного ураження в КА на рівні 50–90 % рекомендується проведення інвазивного вимірювання фракційного

резерву коронарного кровоплину (FFR) або негіперемічних показників (iFR, Pd/Pa, RFR) для визначення взаємозв'язку між ішемією і наявним атеросклеротичним пошкодженням судини, яка кровопостачає цю ділянку міокарда [18]. При отриманні негативних результатів цих тестів у подальшому рекомендується ІДП, для визначення вазомоторної функції епікардіальних і мікроvasкулярних судин шляхом введення аденозину й ацетилхоліну [13].

При проведенні ІДП необхідно дотримуватися таких правил для отримання достовірних і точних результатів: 1) медикаментозні препарати, які можуть впливати на вазомоторну функцію КА (антагоністи кальцію, β-адреноблокатори, нітрати пролонгованої дії), слід відмінити за 24 год до проведення втручання; 2) у більшості випадків доступ проводять через променеву артерію; 3) для профілактики спазму радіальної артерії потрібно уникати введення судинорозширювальних препаратів тривалішої дії (наприклад, верапаміл, ізосорбід динітрат), оскільки це може в подальшому вплинути на точність і достовірність вимірювання коронарної функції; 4) для катетеризації судин серця рекомендують використовувати провідниковий катетер 6F [14]. Коронарографія проводиться за стандартно прийнятою методикою. Аналізуючи отримані результати, необхідно звернути особливу увагу на швидкість коронарного кровотоку, оціненого за допомогою шкали Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) і ступеня міокардальної перфузії згідно зі шкалою Myocardial Blush Grade (MBG). Наявність синдрому slow-flow може бути непрямою ознакою мікроvasкулярної дисфункції і часто виявляється у жінок-курців, вказуючи на підвищений ризик розвитку гострого коронарного синдрому [5]. Також рекомендовано вимірювання в лівому шлуночку кінцеводіастолічного тиску, підвищені показники якого свідчать про серцеву недостатність, котра безпосередньо впливає й погіршує ендотеліальну функцію [4]. Проводять ІДП, як правило, в одній із найбільших щодо кровопостачання КА – передній нижхідній артерії (50 % лівого шлуночка), яка є також найчутливішою до фармакологічної провокації ацетилхоліном (80 %), проте слід зазначити, що в деяких випадках доречно проводити в інших басейнах КА, при отриманні первинних негативних результатів у пацієнтів з високою вірогідністю і вираженими типовими симптомами стенокардії [9]. До діагностичних провідників, які здатні вимірювати необхідні параметри, належать провідники з датчиками температури (PressureWire X, Abbott Vascular, Санта Клара, Каліфорнія) або доплерівська техніка

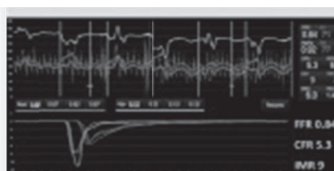
Інвазивна діагностична процедура у пацієнтів з INOCA

Вазоспастична стенокардія



1. Коронарографія з метою виключення – м'язових мостиків – обструктивного ураження

Немає обструктивного ІХС



Немає мікровазулярної дисфункції
(FFR 0,84, CFR 5,3, IMR 9)



Виразений вазоспазм на ацетилхолін

(знімається нітрогліцерином)

1. Антагоністи Са
2. Нітрати
3. ІАПФ і статини
4. Кардіореабілітація і модифікація способу життя
5. Уникати бета-блокаторів

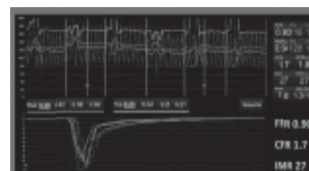
3. Тест з ацетилхоліном для визначення вазоспазму – епікардіального – мікровазулярного

4. Діагноз і лікування – Мікровазулярна стенокардія – Вазоспастична стенокардія – Поєднана – Не ішемічні болі

Мікровазулярна стенокардія



Немає обструктивного ІХС



Немає мікровазулярної дисфункції
(FFR 0,84, CFR 5,3, IMR 9)



Ендотеліальна дисфункція, без ознак вазоспазму

1. Антагоністи Са
2. Бета-блокатори
3. ІАПФ і статини
4. Кардіореабілітація і модифікація способу життя
5. Уникати нітратів

Рис. 2. Алгоритм проведення інвазивної діагностичної процедури в пацієнтів з ішемією міокарда без обструктивного ураження коронарних артерій (адаптовано, Т.Д. Ford та співавт., 2020).

CFR – резерв коронарного кровоплину; IMR – індекс мікровазулярної резистентності; FFR – фракційний резерв коронарного кровоплину; ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту

(ComboWire XT або Flowire, компанія Philips Volcano Corporation, Сан-Дієго, Каліфорнія). Перед проведенням цих провідників у КА вводять внутрішньокоронарно нітрогліцерин у дозі 200 мкг. Провідник проводять у дистальний сегмент досліджуваної артерії, інколи використовуючи техніку buddy wire у ситуаціях з вираженою звивистістю судин [14]. Покроковий алгоритм проведення ІДП проілюстровано на *рис. 2*.

Безпечність проведення інвазивної діагностичної процедури

За результатами дослідження CorMicA, серед небажаних побічних ефектів відзначалися розвиток пароксизму фібриляції передсердь в 1 з 20 пацієнтів, який у більшості випадків самостійно усувався і в дуже рідкісних випадках потребував проведення електричної кардіоверсії

або введення аміодарону. Також відзначалася поява брадикардії, яка мала тимчасовий характер і не потребувала імплантації кардіостимулятора. На користь безпечності проведення ІДП є дані кількох невеликих досліджень і дані великих клінічних центрів, за якими ризик появи небажаних ефектів виявлено у 0,5–3 % пацієнтів [31]. Наголошують на важливості проведення досвідченим інтервенційним кардіологом цієї процедури, який виконує більше 100 ІДП на рік, з вимірюванням фракційного резерву коронарного кровообігу або оцінкою негіперемічних показників.

Прогноз

Пацієнти з невизначеним наявним больовим синдромом у грудній клітці (включаючи тих, хто пройшов серцеві дослідження) мають підвищений ризик серцево-судинних подій упродовж щонайменше 5 років [11]. Жінки із симптомами стенокардії мають особливо обтяжений перебіг захворювання навіть при отриманні негативних результатів після проведеної стандартної інвазивної коронарографії. Представлені вище дані підтверджують результати дослідження WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation), які показали гірший прогноз у пацієнтів з INOCA: 5-річний річний ризик МАСЕ становив 16,0 % у жінок з неабструктивною ІХС, 7,9 % – з інтактними КА та 2,4 % – без симптомів у контрольній групі ($p = 0,002$) [17]. Після спостереження тривалістю 5,4 року наявність низького рівня CFR виявилася надійним незалежним передвісником МАСЕ (відношення ризиків (ВР) 1,20; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,05–1,38; $p < 0,008$). Подібні

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: проєкт статті – В.С., Ю.М.; написання тексту, огляд літератури – Ю.М.; редагування тексту – В.С.

Література

- Berry C. Stable coronary syndromes: the case for consolidating the nomenclature of stable ischemic heart disease // *Circulation*.– 2017.– Vol. 136.– P. 437–439. doi: 10.1161/circulationaha.117.028991.
- 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.– P. 1–9. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.052.
- Cook C.M., Ahmad Y., Howard J.P. Impact of percutaneous revascularization on exercise hemodynamics in patients with stable coronary disease // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2018.– Vol. 72.– P. 970–983. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.033.
- Crea F., Bairey Merz C.N., Beltrame J.F. The parallel tales of microvascular angina and heart failure with preserved ejection fraction: a paradigm shift // *Eur. Heart J.*– 2017.– Vol. 38.– P. 473–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehw461.
- El Sabbagh A., Prasad M., Zack C.J. Highsensitivity troponin in patients with coronary artery endothelial dysfunction // *J. Invasive. Cardiol.*– 2018.– Vol. 30.– P. 406–410. doi: 10.1002/clc.20836.
- Fihn S.D., Blankenship J.C., Alexander K.P. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2014.– Vol. 64.– P. 929–949. doi: 10.1161/cir.0000000000000095.
- Ford T.J., Corcoran D., Oldroyd K.G. Rationale and design of the British Heart Foundation (BHF) Coronary Microvascular

висновки отримали в проведеному Danish Register (n = 11 223), в якому виявлено збільшення ризику розвитку МАСЕ у пацієнтів зі стенокардією і нормальними КА за даними коронарографії (ВР 1,85 і 1,52 відповідно), порівняно із загальною популяцією [6]. Цікавими виявилися результати дослідження V. Taqueti та співавторів, які показали важливість визначення інвазивного показника CFR, який підвищує ризик розвитку МАСЕ у жінок з неабструктивною ІХС порівняно з групою пацієнтів з нормальним рівнем CFR та інтактними КА (ВР 1,69; 95 % ДІ 1,04–2,76; $p < 0,03$) [30]. Несприятливий прогноз у пацієнтів з розладами вазомоторної функції КА виявлено в метааналізі 6 досліджень (n = 1192), в яких зафіксовані 243 серцево-судинні події протягом періоду спостереження від 3,8 до 9,7 років (ВР 2,38; 95 % ДІ 1,74–3,25), а ризик був вищим у 1048 пацієнтів (кількість МАСЕ 209 випадків), в яких були позитивні результати при проведенні провокаційної проби з ацетилхоліном [2].

Висновок

У статті представлені патологічні механізми, які лежать в основі розвитку INOCA. Описані методи визначення різних ендотипів INOCA за допомогою ІДП, яка доповнює процедуру стандартної коронарографії. Визначено що, ризики при проведенні ІДП досить низькі, а отримані результати дають можливість вчасно і правильно поставити діагноз, а отже, призначити правильну й ефективну медикаментозну терапію, яка поліпшує якість життя і зменшує ризики розвитку серцево-судинних подій у пацієнтів з INOCA.

- Angina (CorMicA) stratified medicine clinical trial // *Am. Heart J.*– 2018.– Vol. 201.– P. 86–94. doi: 10.1016/j.ahj.2018.03.010.
8. Ford T.J., Rocchiccioli P., Good R. Systemic microvascular dysfunction in microvascular and vasospastic angina // *Eur. Heart J.*– 2018.– Vol. 39.– P. 4086–4097. doi: 10.1093/eurheartj/ehy529.
 9. Ford T.J., Stanley B., Good R. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2018.– Vol. 72.– P. 2841–2855. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.006.
 10. Ford T.J., Stanley B., Sidik N. One-year outcomes of angina management guided by invasive coronary function testing (CorMicA) // *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.*– 2020.– Vol. 13.– P. 33–45. doi: 10.1016/j.jcin.2019.11.001.
 11. Jordan K.P., Timmis A., Croft P. Prognosis of undiagnosed chest pain: linked electronic health record cohort study // *BMJ.*– 2017.– Vol. 357.– P. 1194. doi: 10.1136/bmj.j1194.
 12. Kaski J.C., Crea F., Gersh B.J. et al. Reappraisal of ischemic heart disease // *Circulation.*–2018.– Vol. 138.– P. 1463–1480. doi: 10.1161/circulationaha.118.031373.
 13. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // *Eur Heart J.*– 2020.– Vol. 41.– P. 407–477. doi: 10.1007/s00059-020-04935.
 14. Kunadian V., Chieffo A., Camici P. et al. 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 (37).– P. 3504–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503.
 15. Lindemann H., Petrovic I., Hill S. Biopsyconfirmed endothelial cell activation in patients with coronary microvascular dysfunction // *Coron. Artery Dis.*– 2018.– Vol. 29.– P. 216–222. doi: 10.1097/mca.0000000000000599.
 16. Modi B.N., Rahman H., Sherif S.A. Is heart rate response a reliable marker of adenosineinduced coronary hyperemia? // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.*– 2018.– Vol. 34.– P. 1117–1125. doi: 10.1007/s10554-018-1309-1.
 17. Murthy V.L., Naya M., Taqueti V.R. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes // *Circulation.*– 2014.– Vol. 129.– P. 2518–2527. doi: 10.1161/circulationaha.113.008507.
 18. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization // *Eur. Heart J.*– 2019.– Vol. 40.– P. 87–165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy855.
 19. Ohyama K., Matsumoto Y., Takanami K. Coronary adventitial and perivascular adipose tissue inflammation in patients with vasospastic angina // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2018.– Vol. 71.– P. 414–425. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.046.
 20. Ong P., Athanasiadis A., Borgulya G. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries // *Circulation.*– 2014.– Vol. 129.– P. 1723–1730. doi: 10.1161/circulationaha.113.004096.
 21. Ong P., Camici P.G., Beltrame J.F. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina // *Int. J. Cardiol.*– 2018.– Vol. 250.– P. 16–20. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.08.068.
 22. Rahman H., Ryan M., Lumley M. Coronary microvascular dysfunction is associated with myocardial ischemia and abnormal coronary perfusion during exercise // *Circulation.*– 2019.– Vol. 140.– P. 1805–1816. doi: 10.1161/circulationaha.119.041595.
 23. Reriani M., Flammer A.J., Duhe J. Coronary endothelial function testing may improve longterm quality of life in subjects with microvascular coronary endothelial dysfunction // *Open. Heart.*– 2019.– Vol. 6.– P. 870. doi: 10.1136/openhrt-2018-000870.
 24. Roth G.A., Abate D., Abate K.H. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study // *Lancet.*– 2017.– Vol. 392.– P. 1736–1788. doi: 10.1016/s0140-6736(14)61682-2.
 25. Sara J.D.S., Corban M.T., Prasad M. The prevalence of myocardial bridging associated with coronary endothelial dysfunction in patients with chest pain and non-obstructive coronary artery disease // *EuroIntervention.*– 2020.– Vol. 15.– P. 1262–1268. doi: 10.4244/eij-d-18-00920.
 26. Sechtem U., Brown D.L., Godo S. et al. Coronary microvascular dysfunction in stable ischaemic heart disease (non-obstructive coronary artery disease and obstructive coronary artery disease) // *Cardiovasc. Res.*– 2020.– Vol. 116.– P. 771–786. doi: 10.1093/cvr/cvaa005.
 27. Solberg O.G., Ragnarsson A., Kvarsnes A. Reference interval for the index of coronary microvascular resistance // *EuroIntervention.*– 2014.– Vol. 9.– P. 1069–1075. doi: 10.4244/eijv9i9a181.
 28. Suda A., Takahashi J., Hao K. Coronary functional abnormalities in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2019.– Vol. 74.– P. 2350–2360. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1056.
 29. Sueda S., Miyoshi T., Sasaki Y. et al. Gender differences in sensitivity of acetylcholine and ergonovine to coronary spasm provocation test // *Heart Vessels.*– 2016.– Vol. 31.– P. 322–329. doi: 10.1007/s00380-014-0614-4.
 30. Taqueti V.R., Di Carli M.F. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2018.– Vol. 72.– P. 2625–2641. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.042.
 31. Taqueti V.R., Shaw L.J., Cook N.R. 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.– P. 566–577. doi: 10.1161/circulationaha.116.023266.
 32. Task Force M., Montalescot G., Sechtem U. 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.– P. 2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehs296.
 33. Tavella R., Cutri N., Tucker G. et al. Natural history of patients with insignificant coronary artery disease // *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes.*– 2016.– Vol. 2.– P. 117–124. doi: 10.1093/ehjqcco/qcv034.
 34. Widmer R.J., Samuels B., Samady H. The functional assessment of patients with nonobstructive coronary artery disease: expert review from an international microcirculation working group // *EuroIntervention.*– 2019.– Vol. 14.– P. 1694–1702. doi: 10.4244/eij-d-18-00982.
 35. Williams R.P., de Waard G.A., De Silva K. Doppler versus thermodilution-derived coronary microvascular resistance to predict coronary microvascular dysfunction in patients with acute myocardial infarction or stable angina pectoris // *Am. J. Cardiol.*– 2018.– Vol. 121.– P. 1–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.09.012.

В.А. Скибчик¹, Ю.П. Мелень²¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого² КНП «Клиническая больница скорой медицинской помощи г. Львова»**Механизмы и диагностика ишемии миокарда у пациентов с интактными коронарными артериями**

В статье описаны патогенетические механизмы, лежащие в основе возникновения ишемии миокарда и появления приступов стенокардии у пациентов без обструктивного поражения коронарных артерий (ischemic non-obstructive coronary artery, INOCA) на основе проведенной коронарографии. Определены группы пациентов, которым необходимо проводить дополнительную инвазивную диагностику, с помощью внутривенного введения вазоактивных агентов (аденозин, ацетилхолин). Подробно представлены особенности проведения инвазивной диагностической процедуры. Описаны основные показатели (резерв коронарного кровотока, индекс микроваскулярной резистентности, гиперемическая микроваскулярная резистентность), методика их определения и величины, с помощью которых можно идентифицировать основной патофизиологический механизм, лежащий в основе развития нарушенного кровоснабжения миокарда. Особое внимание уделено факторам, затрудняющим интерпретацию результатов, а также отмечена безопасность проведения данной процедуры согласно результатам исследований. Информация, полученная при проведении инвазивной диагностической процедуры, позволяет определить соответствующий эндотип INOCA для постановки правильного диагноза и назначения эффективного медикаментозного лечения, улучшает качество жизни и прогноз заболевания в данной когорте пациентов.

Ключевые слова: интактные коронарные артерии, коронарография, инвазивная диагностическая процедура, вазоспастическая стенокардия, микроваскулярная стенокардия.

V.A. Skybchyk¹, Yu.P. Melen²¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine² Lviv Clinical Emergency Hospital, Lviv, Ukraine**Mechanisms and diagnosis of myocardial ischemia in patients with intact coronary arteries**

This article describes pathogenetic mechanisms underlying the occurrence of myocardial ischemia and angina attacks in patients without ischemic non-obstructive coronary artery (INOCA) based on coronary angiography. Groups of patients who need additional invasive diagnosis with intracoronary administration of vasoactive agents (adenosine, acetylcholine) were identified. The diagnostic and technical features used during the invasive diagnostic procedure are presented in detail. The main indicators (coronary flow reserve, index of microvascular resistance, hyperemic microvascular resistance) are described. Particular attention is paid to the factors complicating interpretation of the results, as well as to the safety of this procedure. The information obtained during the invasive diagnostic procedure allows to determine the appropriate endotype of INOCA in order to make a correct diagnosis and prescribe effective drug treatment improving prognosis and quality of life.

Key words: intact coronary arteries, coronary angiography, invasive diagnostic procedure, vasospastic angina, microvascular angina.