

УДК 616.12-009.72-092-07  
DOI: 10.36979/1694-500X-2023-23-9-62-70

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МИКРОВАСКУЛЯРНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

### Часть I

**З.Т. Раджапова, Т.М. Мураталиев, В.К. Звенцова,  
С.Ю. Мухтаренко, А.А. Окунова, Ш.П. Ашуралиев**

*Аннотация.* Результаты исследований последних лет в области изучения ишемической болезни сердца показали, что ишемия миокарда может проявляться не только как следствие атеросклероз-зависимого поражения коронарных артерий, но и при отсутствии их обструкции (INOCA – Ischaemia with No Obstructive Coronary Artery Disease), при этом ключевой причиной является микроваскулярная стенокардия. В 2020 году вышел Консенсусный документ Европейского общества кардиологов по коронарной микрососудистой дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях и группы экспертов, организованный Европейской ассоциацией чрескожных сердечно-сосудистых вмешательств (EAPCI) по ишемии с необструктивными коронарными артериями в сотрудничестве с Рабочей группой Европейского общества кардиологов по коронарной патофизиологии, в котором даны определение INOCA, диагностические подходы и ведение пациентов с данной патологией. Статья отражает наиболее важные современные аспекты патогенеза, клинического течения, диагностики и тактики ведения пациентов с микроваскулярной стенокардией.

*Ключевые слова:* микроваскулярная стенокардия; вазоспастическая стенокардия; ишемия; микрососудистая дисфункция; распространенность; диагностика; лечение.

---

## МИКРОВАСКУЛЯРДЫК СТЕНОКАРДИЯ МЕНЕН ООРУГАН БЕЙТАПТАРДЫ ДАРЫЛОООНУН, ПАТОГЕНЕЗИНИН, КЛИНИКАСЫНЫН, ДАРТЫН АНЫКТООНУН УЧУРДАГЫ АСПЕКТИЛЕРИ

### I Бөлүм

**З.Т. Раджапова, Т.М. Мураталиев, В.К. Звенцова,  
С.Ю. Мухтаренко, А.А. Окунова, Ш.П. Ашуралиев**

*Аннотация.* Коронардык артерия оорусун изилдөө жаатындагы акыркы жылдардагы изилдөөлөрдүн жыйынтыгы көрсөткөндөй, миокардын ишемиясы атеросклерозго көз каранды коронардык артериялардын жабыркашынын кесепети катары гана эмес, алардын тоскоолдуктары жок болгон учурда да пайда болушу мүмкүн (INOCA – Ischaemia with No Obstructive Coronary Artery Disease), мында микроваскулярдык стенокардия негизги себеп болуп саналат. 2020-жылы Жүрөк-кан тамыр ооруларындагы коронардык микроваскулярдык дисфункция боюнча Европалык кардиология коомунун жана эксперттер тобунун консенсус документи чыкты, ал Европал кардиология коомунун коронардык патофизиология боюнча жумушчу тобу менен кызматташтыкта обструктивдүү эмес коронардык артериялар менен ишемия боюнча тери алдындагы Жүрөк-кан тамыр кийлигишүүлөрүнүн ассоциациясы (EAPCI) тарабынан уюштурулган, анда INOCA аныктама берилген, бул патология менен ооруган бейтаптарды дарылоо жана дарт аныктоо ыкмалары берилген. Макалада патогенездин, клиникалык курстун, диагностиканын жана бейтаптарды дарылоо тактикасынын эң маанилүү заманбап аспектилери чагылдырылган.

*Түйүндүү сөздөр:* микроваскулярдык стенокардия; вазоспастикалык стенокардия; ишемия; микроваскулярдык дисфункция; таралышы; диагностика; дарылоо.

## MODERN ASPECTS OF PATHOPHYSIOLOGY, CLINICAL FEATURES, DIAGNOSTICS, AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH MICROVASCULAR ANGINA

### Part I

*Z.T. Radzhapova, T.M. Murataliev, V.K. Zventsova,  
S.Yu. Mukhtarenko, A.A. Okunova, Sh.P. Ashuraliev*

*Abstract.* The results of recent studies in the field of ischemic heart disease have shown that myocardial ischemia can manifest not only as a consequence of atherosclerosis-dependent damage to the coronary arteries but also in the absence of their obstruction (INOCA – Ischaemia with No Obstructive Coronary Arteries), where the key cause is microvascular angina. In 2020, the European Society of Cardiology (ESC) Consensus Document on Coronary Microvascular Dysfunction in Cardiovascular Diseases and the Expert Group organized by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) on Ischemia with Non-Obstructive Coronary Artery Diseases was released in collaboration with the ESC Coronary Working Group on coronary pathophysiology and microcirculation, which provides a definition of INOCA, diagnostic approaches and management of patients with this pathology. The article reflects the most important modern aspects of the pathophysiology, clinical features, diagnostics, and management of patients with microvascular angina.

*Keywords:* microvascular angina; vasospastic angina; ischemia; microvascular dysfunction; prevalence; diagnostics; treatment.

**Введение.** Микроваскулярная стенокардия (МВС) – это заболевание сердечно-сосудистой системы, сопровождающееся типичной для стенокардии болью в грудной клетке и электрокардиографическими изменениями, характерными для ишемии миокарда, без поражения эпикардиальных коронарных артерий (КА) по данным ангиографии [1]. Впервые в 2013 г. Европейским обществом кардиологов (ЕОК) были представлены рекомендации по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) при неизмененных КА или МВС [1]. Согласно представленным рекомендациям, МВС является формой хронической стенокардии и по международной классификации болезней (МКБ-10) относится к коду I20.8 «Другие формы стенокардии». Диагноз формулируется в зависимости от функционального класса стенокардии, например «ИБС при неизмененных коронарных артериях. Стенокардия напряжения. ФК II (МВС)».

Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома (ХКС) в 2019 г. предлагают выделять в клинической практике шесть наиболее распространенных клинических сценариев [2]. Объединение в один из сценариев лиц с подозрением на микрососудистую стенокардию и вазоспастическую стенокардию подразумевает общность патогенеза данных состояний, а именно – отсутствие обструкции КА, а также назревшую практическую необходимость выявления таких пациентов и идентификации нозологической формы заболевания.

Ишемия миокарда при данных клинических сценариях развивается в результате нарушения функции сосудов: в первом случае – коронарной микрососудистой дисфункции (МСД), во втором – эпикардиальной сосудистой дисфункции, которые могут быть самостоятельными или дополнительными механизмами на фоне необструктивного коронарного атеросклероза [3, 4]. Форма ИБС, в основе которой лежит ишемия, вызванная дисфункцией коронарных сосудов при отсутствии обструктивного атеросклероза, получила определение INOCA (Ischaemia with No Obstructive Coronary Artery Disease) [5, 6]. В русскоязычной литературе можно встретить термин ИБОКА (ишемия без обструкции КА) или ИНОПКА (ишемия при необструктивном поражении КА).

Диагноз ИБС традиционно основывался на наличии обструкции эпикардиальных КА. Тем не менее, по крайней мере, у 2 из каждых 5 пациентов со стенокардией, направленных на плановую ангиографию, обнаружены необструктивные КА, причем у женщин показатели были выше по сравнению с мужчинами [5–7]. Возникновение ишемии миокарда не всегда требует наличия обструкции КА [8] и это признано в недавних рекомендациях Американской кардиологической ассоциации/Американского колледжа кардиологов, расширяющих определение ИБС и включающих как обструктивную, так и необструктивную формы [9]. Эти же рекомендации определили диагностический путь для оценки боли в груди у пациентов с признаками ишемии

миокарда, но без обструкции коронарных артерий [9].

Пациенты с INOCA представляют как диагностическую, так и терапевтическую проблему. Большинству пациентам с INOCA в течение многих лет не выставляется точный диагноз из-за недостаточной осведомленности врачей, ограниченной доступности к диагностическим тестам, в первую очередь к инвазивному вазореактивному тесту и ограниченного опыта врачей в ведении пациентов с INOCA [5, 10, 11]. В результате пациенты с INOCA часто длительное время живут с симптомами, проходят повторные диагностические обследования и порой остаются неадекватно лечеными, что ложится тяжелым социально-экономическим бременем на систему здравоохранения, увеличивая расходы на лечение вследствие частых обращений, госпитализаций, повторных проведенных неинвазивных и инвазивных тестов [5, 6].

В связи с вышеизложенным, для разработки стандартизированных диагностических критериев коронарных вазомоторных нарушений в 2012 г. была создана Международная исследовательская группа по изучению заболеваний с нарушением регуляции коронарного сосудистого тонуса COVADIS (Coronary Vasomotor Disorders International Study). В 2020 г. опубликован Консенсусный документ «An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group» [5], представляющий собой обобщенную точку зрения экспертов EAPCI, Рабочей группы по коронарной патофизиологии и микроциркуляции при поддержке COVADIS о важности ишемии, связанной с INOCA.

Основой написания данной статьи по патогенезу, диагностике и ведению пациентов с МВС являются вышеприведенные Консенсусные документы.

**Эпидемиология и прогноз.** Распространенность МВС значительно увеличилась за последнее десятилетие в результате применения диагностической визуализации и растущего

признания этого клинически важного диагноза помимо обструктивной ИБС [1, 2]. При этом недавнее исследование показало, что из 400 тыс. человек, прошедших диагностическую ангиографию по поводу подозрения на ИБС, более 50 % пациентов не имели ее обструктивную форму [3].

По данным Национального регистра сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) Американской коллегии кардиологов (АКК), ежегодно у 3–4 млн человек регистрируется необструктивная ИБС – INOCA [4]. Следует отметить, что данный регистр отражает только тех пациентов, которые были направлены на инвазивную ангиографию. Благодаря многочисленным крупным многоцентровым наблюдательным исследованиям было выявлено поразительное преобладание INOCA у женщин [5–8]. В одном из исследований было показано, что примерно у 50 % женщин, которым ежегодно проводили коронарографию, не было ангиографических признаков обструктивной ИБС, по сравнению с 7–17 % мужчин, которым была проведена ангиография [9].

Несколько другие цифры приводит EAPCI, отмечая, что до 70 % пациентов, проходящих инвазивную ангиографию, не имеют обструктивной болезни КА, которая чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и у значительной части из них причиной симптомов является INOCA [5].

Ранее считалось, что течение МВС, INOCA – доброкачественное. К настоящему времени появилось множество исследований, указывающих на неблагоприятное течение МВС, особенно у женщин. Женщины с МВС имеют повышенный риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [MACE; 9], 10-кратное увеличение развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), инсульта и коронарной микрососудистой дисфункции [12].

Пожилой возраст, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия и курение отягощают течение заболевания и ухудшают прогноз у пациентов с INOCA, включая высокий риск смертности от всех причин [6]. В когорте пациентов, перенесших плановую коронарографию,

пациенты с INOCA, по сравнению с пациентами без явной ИБС, имели более высокий годовой риск инфаркта миокарда (ИМ) и смертность от всех причин. Кроме того, у пациентов с трехсосудистой необструктивной ИБС годовой риск смертности аналогичен таковому у пациентов с обструктивной ИБС с однососудистым поражением КА (1,6 % против 1,9 %) [13]. В другом исследовании было показано, что пациенты с INOCA имели худшее качество жизни, больше ограничений в физической активности и высокую частоту приступов стенокардии по сравнению с пациентами со стабильной ИБС [12].

**Этиология и патогенез МВС.** Несмотря на возможности и достижения современной медицины, вопросы этиологии и патогенеза МВС нуждаются в дальнейшем изучении. К настоящему времени известно, что традиционные факторы риска развития обструктивной ИБС могут способствовать развитию МВС. Факторы риска МВС не отличаются от факторов риска обструктивной ИБС, включая СД, ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию, курение и возраст, которые как изолированно, так и в совокупности способствуют развитию МСД.

Перечисленные традиционные факторы риска ассоциируются со сниженными значениями индекса резерва перфузии миокарда и аномальной дилатацией микрососудов, что приводит к нарушению резерва коронарного кровотока [CFR; 14].

**Артериальная гипертензия (АГ).** АГ усугубляет МСД за счет функциональных и структурных изменений в микроциркуляторном русле. Клинические исследования показали, что характерными изменениями микрососудов при АГ являются внутреннее ремоделирование резистивных артерий и микрососудистое разрежение, являющиеся детерминантами микрососудистого сопротивления, которые, в свою очередь, приводят к снижению миокардиального кровотока [15].

Сочетание АГ, ожирения и СД приводит к снижению функции почек и является сильным фактором риска развития хронической болезни почек (ХБП) с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО), включая гипертрофию миокарда, сердечную недостаточность и ишемию

миокарда, ассоциированных с МСД, что подтверждается тем фактом, что большинство пациентов с ХБП не достигают терминальной стадии почечной недостаточности и умирают от ССО [16].

**Нарушение липидного обмена.** Дислипидемия является одним из основных факторов риска микрососудистой дисфункции. Пациенты с нарушением липидного обмена имеют явные признаки снижения резервного коронарного кровотока [17] на ранних стадиях развития атеросклероза, до появления ангиографических признаков стеноза КА. Уровни общего холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в плазме обратно пропорциональны фракционному резерву кровотока (FFR) и индексу микроваскулярного сопротивления (IMR) независимо от тяжести коронарного атеросклероза или количества пораженных КА. Было показано, что повышенные уровни ХС приводят к неблагоприятному ремоделированию сердца после перенесенного инфаркта миокарда и нарушению функции микрососудов [18], которые связаны с нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации артериол.

Кроме того, патогенетические механизмы, способствующие развитию МСД, вызванной дислипидемией, включают воспаление, врожденные и адаптивные иммунные клеточные реакции и протромботические состояния.

**Курение.** Курение является общепризнанным фактором риска ССЗ для обоих полов, но значительно выше у женщин в возрасте до 60 лет и особенно у молодых женщин, в комбинации фактора курения и использования оральных контрацептивов. Известно, что курение ухудшает эндотелий-зависимую вазодилатацию у хронических курильщиков [19, 20].

**Сахарный диабет и ожирение.** СД является выраженным фактором, стимулирующим микрососудистую дисфункцию, однако и МСД в мышечной и жировой ткани также вносит вклад в патогенез развития СД 2 типа [21]. МСД при СД характеризуется снижением активности NO, повышенной продукцией активных форм кислорода, усилением синтеза эндотелина, снижением барьерной функции эндотелия и повышенной воспалительной активностью.

СД является полиорганным эндокринным заболеванием, и, следовательно, ассоциированная с сахарным диабетом МСД обнаружена во многих органах, включая сердце, сетчатку, почки и кожу.

Избыточная масса тела и ожирение, встречающиеся при СД 2 типа, характерны для МСД. При ожирении, особенно при абдоминальном типе, периваскулярная и эпикардальная жировая ткань накапливается вокруг КА и приводит к воспалению [22].

**Пол.** Факторы риска различным образом оказывают влияние на смертность в зависимости от возраста и пола [23]. СД 2 типа, связанный с эндотелиальной дисфункцией и МСД, чаще встречается у женщин, чем у мужчин.

У женщин с подозрением или подтвержденной ИБС, особенно в молодом возрасте, реже регистрируется атеросклероз, чем у мужчин, и меньше отмечается распространенность обструктивной ИБС. Тем не менее женщины в молодом возрасте имеют такую же распространенность ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) на ЭКГ, как и мужчины [24]. Женщины чаще имеют более высокие показатели смертности после ИМпST, что может быть связано с меньшим размером коронарных артерий, меньшим коллатеральным кровотоком, большей сосудистой жесткостью и сопутствующими заболеваниями, такими как диабет и депрессия [25].

Экспериментальные данные подтверждают наличие сложных, связанных с эстрогенами гендерных различий в регуляции NO-опосредованной вазомоторной функции микрососудов [23].

**Возраст.** Следует отметить, что старение может привести к МСД за счет повышения жесткости артериальной стенки, утолщения медиального слоя, нарушения вазодилатации, продукции оксида азота, развития периваскулярного воспаления. Со временем данные изменения могут приводить к увеличению пульсового давления и гипертрофии артерий, что впоследствии может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции и субэндокардиальной гипоперфузии [26].

Кроме перечисленных факторов риска МВС, необходимо отметить немаловажную роль

в развитии микрососудистой эндотелиальной дисфункции воздействия гемодинамического фактора, системного воспаления, адгезии тромбоцитов, вегетативной дисфункции и др. [14].

Таким образом, перечисленные факторы риска играют основную роль не только в развитии ишемии как при обструктивной, так и необструктивной ИБС, но и связаны с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами.

**Патогенетические механизмы развития МВС.** Микрососудистая стенокардия является клиническим проявлением ишемии миокарда, вызванной МСД. При отсутствии необструктивной ИБС, ишемия миокарда является результатом микроциркуляторной дисфункции специфических путей [27]. Большинство случаев МВС объясняют двумя эндотипами микроциркуляторной дисфункции:

- 1) структурным микроциркуляторным ремоделированием;
- 2) функциональной артериолярной дисрегуляцией.

В целом микрососудистая дисфункция может быть структурной, функциональной или сочетанной дисфункцией [28]. Структурная перестройка коронарной микрососудистой сети связана со снижением микроциркуляторной проводимости и нарушением способности доставлять кислород [28]. Обычно это вызвано внутренним ремоделированием коронарных артериол с увеличением отношения стенки к просвету, потерей плотности капилляров миокарда (разрежение капилляров) или тем и другим вместе [29]. Ремоделирование может происходить в результате сердечно-сосудистых факторов риска, атеросклероза, гипертрофии левого желудочка или кардиомиопатий [29].

Прямым следствием этих патологических изменений является уменьшение сосудорасширяющего диапазона коронарной микроциркуляции, ограничивающее максимальное поступление крови и кислорода в миокард. Кроме того, реконструированные артериолы гиперчувствительны к сосудосуживающим стимулам [30]. Гемодинамическими коррелятами структурного ремоделирования микроциркуляции в ответ на неэндотелий-зависимый вазодилататор, такой как аденозин, являются снижение CFR



Рисунок 1 – Механизм миокардиальной ишемии

и увеличение минимального микроциркуляторного русла.

Вышеупомянутые изменения часто сопровождаются развитием симптомов стенокардии и ишемических изменений на электрокардиограмме, которые подтверждают потенциал этого эндотипа микроциркуляторной дисфункции, вызывающей ишемию. Влияние колебаний уровня эстрогена на движение эпикардиальных сосудов и артериол было постулировано в качестве объяснения более высокой частоты симптомов у женщин в пременопаузе без обструктивной ИБС. Оба механизма микрососудистой дисфункции могут сосуществовать и способствовать развитию МВС.

Стенокардия (ишемия), вызванная МСД, в контексте кардиомиопатии (гипертрофической, дилатационной), миокардита, стеноза аорты, инфильтративных заболеваний сердца, чрескожных/хирургических вмешательств и других возможных механизмов, таких как воспаление, системное воспалительное или аутоиммунное заболевание (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), нарушения тромбоцитов/свертывания крови, первичные метаболические нарушения, а также миокардиальные мостики представлены на рисунке 1 [5].

**Классификация МСД и МВС.** В 2007 г. Camici P.G., Crea F. [31] предложили клиническую классификацию коронарной микрососудистой дисфункции, разделив ее на четыре основные группы (таблица 1).

В 2010 г. G. Lanza A. и F. Crea [32] предложили выделить первичную и вторичную формы МВС. При первичной МВС отсутствует какая-либо патология миокарда [31, 32], при вторичной МВС у больных имеется предшествующее заболевание сердца.

Вторичная микрососудистая стенокардия при отсутствии эпикардиальной обструкции может возникать в результате заболеваний, сопровождающихся гипертрофией левого желудочка (гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный стеноз и гипертоническая болезнь) или воспалением (например, миокардит или васкулит).

Первичную МВС разделяют на острую и хроническую (рисунок 2). Под хронической подразумевается стабильная МВС, которая провоцируется физическими нагрузками. При остром коронарном синдроме МВС – это нестабильная форма стенокардии, которая клинически может протекать как острый коронарный синдром (ОКС) [32].

**Заключение.** Таким образом, МВС является хронической формой ИБС, в основе которой

Таблица 1 – Классификация микрососудистой дисфункции

Группа	Клиническое состояние	Основной патогенетический механизм
I. При отсутствии заболеваний миокарда и обструктивной ИБС	Факторы риска (дислипидемия, ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром)	Эндотелиальная дисфункция Дисфункция гладкомышечных клеток (ДГМК) Сосудистое ремоделирование
II. При заболеваниях миокарда	ГКМП, ДКМП, Болезнь Андерсона – Фабри; Амилоидоз; Миокардит Аортальный стеноз	Сосудистое ремоделирование ДГМК Внешнее сдавление Обструкция просвета
III. При обструктивной ИБС	Стабильная стенокардия Острый коронарный синдром	Эндотелиальная дисфункция ДГМК Обструкция просвета
IV. Ятрогенное повреждение	ЧКВ, КШ	Обструкция просвета; Вегетативная дисфункция

Примечание. МВС – микроваскулярная стенокардия; ДГМК – дисфункция гладкомышечных клеток; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ЧКВ – чрескожное вмешательство; КШ – коронарное шунтирование.



Примечание. МВС – микроваскулярная стенокардия; ХКС – хронический коронарный синдром; ОКС – острый коронарный синдром.

Рисунок 2 – Клинические формы микроваскулярной стенокардии

лежит микрососудистая дисфункция, а не обструкция КА. 70 % пациентов, проходящих инвазивную ангиографию, не имеют обструктивной болезни КА, которая чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и у значительной части из них является причиной симптомов МВС. Основную роль в развитии МВС играют те же факторы риска (артериальная гипертензия, курение, дислипидемия, СД, ожирение и др.), что и при обструктивной ИБС и связаны

с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами. Кроме того, в патогенезе МВС немаловажную роль играют воспаление, врожденные и адаптивные иммунные клеточные реакции и протромботические состояния.

Критерии диагностики и лечение МВС изложены во второй части статьи.

Поступила: 07.08.23; рецензирована: 21.08.23;  
принята: 23.08.23.

**Литература**

1. *Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al.* 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. URL:<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2013/08/28/eurheartj.eht296>
2. *Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al.* ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal.* 2020; 41 (3): 407–477. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
3. *Crea F., Camici P. G., Bairey Merz C.N.* Coronary microvascular dysfunction: an update // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 35. Pp. 1101–1111. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz513.
4. *Berry C., Duncker D.J.* Coronary microvascular disease: the next frontier for Cardiovascular Research // *Cardiovascular Research.* 2020; 116, 737–740. DOI:10.1093/cvr/cvaa03.
5. *Kunadian V., Chieffo A., Camici P. et al.* An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group // *European Heart Journal.* 2020; 41 (37): 3504–3520, DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa503.
6. *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; 484; (1).
7. *Patel M.R., Peterson E.D., Dai D. et al.* Low diagnostic yield of elective coronary angiography // *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 886–895.
8. *Shaw L.J., Merz, C.J. Pepine, S.E. et al.* Women's Ischemia Syndrome Evaluation I. The economic burden of angina in women with suspected ischemic heart disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation // *Circulation.* 2006; 114: 894–904.
9. *Gulati M., Levy P.D., Mukherjee D. et al.* 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines // *Circulation.* 2021; 114: e368–e454.
10. *Ford T.J., Corcoran D., Berry C.* Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need // *Heart.* 2018; 104: 284–292.
11. *Ford T.J., Stanley B., Good R. et al.* Stratified Medical therapy using invasive coronary function testing in angina: The CorMicA Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72: 2841–2855.
12. *Schumann C.L., Mathew R.C., Dean J.L. et al.* Functional and Economic Impact of INOCA and Influence of Coronary Microvascular Dysfunction // *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021; 14 (7): 1369–79.
13. *Maddox T.M., Stanislawski M.A.; Grunwald G.K. et al.* Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction // *JAMA.* 2014; 312 (17): 1754–63.
14. *Padro T., Manfrini O., Bugiardini R. et al.* ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease' Received 12 September 2019; revised 29 November 2019; editorial decision 4 January 2020; accepted 5 February 2020; online publish-ahead-of-print 8 February 2020 // *Cardiovascular Research.* 2020; 116: 741–755. DOI:10.1093/cvr/cvaa003.
15. *Triantafyllou A., Anyfanti P., Triantafyllou G. et al.* Impaired metabolic profile is a predictor of capillary rarefaction in a population of hypertensive and normotensive individuals // *J Am Soc Hypertens.* 2016; 10: 640–646.
16. *Shah N.R., Charytan D.M., Murthy V.L. et al.* Prognostic value of coronary flow reserve in patients with dialysis-dependent ESRD // *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27: 1823–1829.
17. *Alonso R., Mata P., De Andres R. et al.* Sustained long-term improvement of arterial endothelial function in heterozygous familial hypercholesterolemia patients treated with simvastatin // *Atherosclerosis.* 2001; 157: 423–429.
18. *Reindl M., Reinstadler S.J., Feistritzer H.-J., et al.* Relation of low-density lipoprotein cholesterol with microvascular injury and clinical outcome in revascularized ST-elevation myocardial infarction // *J Am Heart Assoc.* 2017; 6: e00695 H175–H183.
19. *Sackett D.L., Gibson R.W., Bross I.D., Pickren J.W.* Relation between aortic atherosclerosis and the use of cigarettes and alcohol. An autopsy study // *N Engl J Med.* 1968; 279: 1413–20. DOI: 10.1056/NEJM196812262792602.
20. *Zeiber A.M., Schächinger V., Minners J.* Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator



- function // *Circulation*. 1995; 92: 1094–100. DOI: 10.1161/01.CIR.92.5.1094.
21. *Wasserman D.H., Wang T.J., Brown N.J.* The vasculature in prediabetes // *Circ Res*. 2018; 122: 1135–1150.
  22. *Mazurek T., Zhang L., Zalewski A. et al.* Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators // *Circulation*. 2003; 108: 2460–2466.
  23. *Koller A.* Perspectives: microvascular endothelial dysfunction and gender // *Eur Heart J Suppl*. 2014; 16: A16–A19.
  24. *Ricci B., Cenko E., Vasiljevic Z. et al.* Acute Coronary Syndrome: the Risk to Young Women // *J Am Heart Assoc*. 2017 Dec 22; 6 (12): e007519. DOI: 10.1161/JAHA.117.007519.
  25. *Cenko E., Yoon J., Kedev S. et al.* Sex differences in outcomes after STEMI: effect modification by treatment strategy and age // *JAMA Intern Med*. 2018; 178: 632–639.
  26. *Moreau P., d'Uscio L.V., Lüscher T.F.* Structure and reactivity of small arteries in aging // *Cardiovasc Res*. 1998; 37: 247–53. DOI: 10.1016/S0008-6363(97)00225-3.
  27. *Mejia-Renteria H., van der Hoeven N., van de Hoef T.P. et al.* Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests // *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017; 33: 1041–1059.
  28. *Escaned J., Flores A., Garcí'a-Pavi'a P. et al.* Assessment of microcirculatory remodeling with intracoronary flow velocity and pressure measurements: validation with endomyocardial sampling in cardiac allografts // *Circulation*. 2009; 120: 1561–1568.
  29. *Pries A.R., Badimon L., Bugiardini R. et al.* Coronary vascular regulation, remodeling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation // *Eur Heart J*. 2015; 36: 3134–3146.
  30. *Sorop O., Merkus D., de Beer V.J. et al.* Functional and structural adaptations of coronary microvessels distal to a chronic coronary artery stenosis // *Circ Res*. 2008; 102: 795–803.
  31. *Camici P.G., Crea F.* Coronary microvascular dysfunction // *N. Engl. J. Med*. 2007; 356: 830–40.
  32. *Lanza G.A., Crea F.* Primary Coronary Microvascular Dysfunction: clinical Presentation, Pathophysiology, and Management // *Circulation*. 2010; 121: 2317–25.