

УДК 616.12-008+615.22

**КАРДИАЛЬНЫЙ СИНДРОМ X КАК ПРОЯВЛЕНИЕ
НЕКОРОНАРОГЕННОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА****Галин П.Ю., Губанова Т.Г., Еров Н.К.***ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Оренбург, e-mail: pgalin@yandex.ru*

По данным отечественной и зарубежной литературы у 10–30% больных, поступающих в терапевтические стационары с жалобами на боли в сердце стенокардитического характера, при проведении коронарной ангиографии диагностируют интактные коронарные артерии. Кардиальный синдром X (КСХ) является одним из проявлений некоронарогенной ишемии миокарда. Механизм возникновения преходящей ишемии миокарда и кардиального болевого синдрома при отсутствии атеросклероза коронарных артерий полностью не изучен. Важное значение в развитии КСХ придается эндотелиальной дисфункции и нарушениям микроциркуляторного русла миокарда. Восприимчивость симптомов у пациентов с КСХ к медикаментозному лечению крайне широко варьирует, и для достижения удовлетворительного контроля симптомов требуется пробное назначение разных лекарственных комбинаций. Однако в большинстве случаев предлагаемые схемы лечения оказываются не всегда эффективными.

Ключевые слова: стенокардия, кардиальный синдром X, антиишемическая терапия**CARDIAC SYNDROME X IS ONE OF THE MANIFESTATIONS
NON-CORONAROGENIC MYOCARDIAL ISCHEMIA****Galin P.Y., Gubanov T.G., Erova N.K.***Orenburg State Medical University, Orenburg, e-mail: pgalin@yandex.ru*

According to domestic and foreign literature in 10-30% of patients coming in therapeutic hospitals with complaints of angina pectoris, when performing coronary angiography diagnosed with intact coronary arteries. Cardiac syndrome X (CSX) is one of the manifestations myocardial ischemia with normal coronary arteries. The mechanism for the development of transient myocardial ischemia and cardiac pain syndrome in the absence of coronary artery atherosclerosis is not fully understood. Important in the development of CSX attached to endothelial dysfunction and impaired microcirculation of the myocardium. The susceptibility of symptoms in patients with CSX to medication is varied widely, and to achieve a satisfactory control of symptoms is required trial assigning different drug combinations. However, in most cases, treatment is not always effective.

Keywords: angina pectoris, cardiac syndrome X, anti-ischemic treatment

Традиционно под ишемией миокарда понимают патологическое состояние, характеризующееся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения коронарных артерий (КА). В большинстве случаев ишемия миокарда сопровождается болевым синдромом или дискомфортом в грудной клетке, особенно при выполнении физической нагрузки. Однако по данным отечественной и зарубежной литературы у 10–30% больных (приблизительно у 50% женщин и 20% мужчин), поступающих в терапевтические стационары с жалобами на боли в сердце стенокардитического характера и положительными результатами нагрузочных проб, при проведении коронарной ангиографии диагностируют интактные КА [7, 21, 45, 49]. Несмотря на отсутствие гемодинамически значимого атеросклеротического поражения КА боли в сердце могут быть весьма интенсивными и существенно нарушать не только качество жизни, но и трудоспособность пациентов.

В многочисленных клинических и экспериментальных исследованиях доказано,

что развитие ишемического синдрома и повреждения миокарда возможно при целом ряде патологических состояний и заболеваний, помимо коронарной болезни сердца (КБС) [13, 14, 47]. По нашему мнению, одним из самых интересных до конца не изученных проявлений некоронарогенной ишемии миокарда является кардиальный синдром X (КСХ). Некоторые специалисты включают в кардиальный синдром X пациентов с системной артериальной гипертензией, гипертрофической или дилатационной кардиомиопатией. Однако многие из них считают, что у пациентов с мышечными мостиками, артериальной гипертензией, клапанными пороками сердца, гипертрофией левого желудочка и сахарным диабетом должен исключаться КСХ, так как в этих случаях предполагается, что причины для появления стенокардии известны [5].

Общепринятого универсального определения КСХ нет, что в свою очередь приводит к терминологической путанице. Для обозначения данного состояния используют русскоязычные и иноязычные термины:

кардиалгический (кардиальный) синдром X, болезнь малых сосудов, стенокардия с поражением сосудов малого диаметра, микроваскулярная болезнь, синдром Джорлина – Лайкоффа и др. Термин «синдром X» впервые был предложен в 1973 г. американским исследователем Н. Кемп в комментарии к статье R. Arbogast и M. Bourass, проводивших сравнительный анализ двух групп больных ИБС, одна из которых была обозначена как группа X, характеризующаяся наличием клиники стенокардии с электрокардиографическими признаками ишемии миокарда при выполнении нагрузочных проб с одновременным отсутствием атеросклеротических изменений КА по данным коронарографии. Наиболее распространённым можно считать определение «кардиальный синдром X» [3]. Оно указывает на основной клинический синдром заболевания – боль в левой половине грудной клетки, а также отражает сложность понимания этиологии и патогенетических механизмов этой патологии. Lanza и соавт. предложили переименовать КСХ в «стабильную первичную дисфункцию коронарных микрососудов» [36]. Это предложение было сделано на основании того, что нарушения в коронарной микроциркуляции являются вероятной причиной КСХ и стенокардии, что продемонстрировано в ряде исследований [22, 23, 43]. В связи с чем ряд авторов большее предпочтение отдают термину микроваскулярная стенокардия (МВС), под которой понимается стенокардия, обусловленная функциональной и органической несостоятельностью дистального отдела коронарного русла при ангиографически интактных и не спазмированных крупных (эпикардиальных) коронарных артериях [16, 22, 23, 25]. Несмотря на это, в современной медицинской литературе используются оба термина, как кардиальный синдром X, так и микроваскулярная стенокардия.

Большинство исследователей относят КСХ к одной из клинических форм ИБС, поскольку понятие «ишемия миокарда» включает все случаи дисбаланса поступления кислорода и потребности миокарда в нем, независимо от причин, его вызывающих. Однако четкое место этой формы стенокардии в ряду других форм ИБС окончательно не определено. По этому поводу существуют две точки зрения. Некоторые кардиологи рассматривают МВС как особую форму ИБС с несостоятельностью микроциркуляторного русла миокарда, другие считают эту форму стенокардии не разновидностью ИБС, а самостоятельным заболеванием неизвестной этиологии, проявляющимся клиникой стенокардии при

нормальных крупных коронарных артериях [30]. В итоге большинство авторов считают МВС формой хронической стенокардии и по МКБ-10 относят к коду I20.8 «Другие формы стенокардии». При этом диагноз рекомендуется формулировать в зависимости от функционального класса стенокардии, например «ИБС при неизмененных коронарных артериях. Стенокардия ФК II. (Микроваскулярная стенокардия)» [10].

Изучение механизмов патогенеза кардиального синдрома X является предметом многочисленных исследований на протяжении последних десятилетий [5, 6, 30, 32]. Несмотря на это, многие важные вопросы остаются без ответа. Среди них следующие:

1) имеют ли боли в грудной клетке кардиальное происхождение;

2) вызвана ли боль миокардиальной ишемией;

3) вовлекаются ли другие механизмы (помимо ишемии) в происхождение боли и т.д. [5].

В последние годы интенсивно исследуются различные механизмы формирования ИБС. На клеточном и молекулярном уровне оценивается состояние эндотелиальных клеток, их метаболизм, роль рецепторного аппарата и т.д. Различные взаимодействия между болевым порогом и микроваскулярной дисфункцией могут объяснить гетерогенность патогенеза КСХ. Как болевой порог, так и микроваскулярная дисфункция имеют градацию по тяжести и модулируются различными факторами, такими как дисфункция эндотелия, воспаление, автономные нервные влияния и психологические механизмы.

Среди перечисленных причин дисфункция эндотелия при КСХ, по-видимому, является самой важной и многофакторной, т.е. связанной с основными факторами риска, такими как курение, ожирение, гиперхолестеринемия, а также с воспалением. Например, высокий уровень в плазме С-реактивного белка – маркера воспаления и повреждения – коррелирует с «активностью» заболевания и выраженностью эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция является самым ранним звеном в развитии атеросклероза, она определяется уже в период, предшествующий формированию атеросклеротической бляшки, до клинических проявлений болезни, а повреждение эндотелия, вызывая дисбаланс в синтезе вазоконстрикторных и вазорелаксирующих веществ, ведет к тромбообразованию, адгезии лейкоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток в артериальной стенке.

Еще одним очень важным патогенетическим моментом является снижение у большинства больных с КСХ порога восприятия

боли; такие пациенты более чувствительны к ноцицептивным стимулам. Отмечается, что даже малая ишемия может приводить к яркой клинике стенокардии. Ключевую роль в патогенезе заболевания может играть также и нарушение метаболизма аденозина. Когда это вещество накапливается в избытке, оно может вызывать ишемическое смещение ST и повышенную чувствительность к болевым стимулам. В пользу этого говорит положительный эффект на терапию аминфиллином. В целом патогенез кардиального синдрома X окончательно не установлен. Обобщая вышесказанное, можно отметить, что основными, наиболее изученными факторами, определяющими развитие загрудинных болей при данной патологии, являются дефектная эндотелинзависимая вазодилатация и снижение порога восприятия боли [3, 34]. По мнению других ученых, кардиальный синдром X представляет собой комбинацию нескольких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [27, 32].

В клинической диагностике КСХ необходимо учитывать, что данная патология чаще встречается у пациентов в возрасте 30–45 лет, как правило, без факторов риска атеросклероза и с нормальной функцией левого желудочка (ВНОК, 2008), а также у женщин по сравнению с мужчинами [5, 7, 44]. Однако Rosen и соавт. [44] выявляли КСХ нередко в пременопаузальном периоде, а по данным В.П. Лупанова и Ю.В. Доценко [5] среди больных КСХ преобладают (приблизительно 70%) женщины в постменопаузе. Клиническая картина КСХ разнообразна. Помимо типичной стенокардитической симптоматики нередко встречаются атипичные симптомы ишемии миокарда. Болевой синдром у пациентов без стеноза КА может отличаться следующими характеристиками:

1) боль может охватывать небольшую часть левой половины грудной клетки, продолжаться от нескольких часов до нескольких дней и не купироваться приемом нитроглицерина;

2) боль может иметь типичные характеристики ангинозного приступа по локализации, продолжительности, но при этом возникать в покое (атипичная стенокардия, обусловленная вазоспазмом);

3) возможно проявление болевого синдрома с типичными характеристиками ангинозного приступа, но более продолжительным по времени без четкой связи с физической нагрузкой и отрицательным результатом стресс-тестов, что соответствует клинической картине МВС [10, 24].

Несмотря на отсутствие универсального определения МВС, основным проявлением

заболевания соответствует наличие триады признаков:

1) типичная стенокардия, обусловленная нагрузкой (в комбинации или при отсутствии стенокардии покоя и одышки);

2) наличие признаков ишемии миокарда по данным ЭКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, стресс-тестов в отсутствие других заболеваний сердечно-сосудистой системы;

3) неизменные или малоизмененные КА (стенозы < 50%) [27]. Также к признакам кардиального синдрома X относят и исключенный спазм эпикардиальных венечных артерий и отсутствие известных системных заболеваний или заболеваний сердца, которые могли бы вызывать микровазкулярную дисфункцию коронарного русла [4].

Однако ряд исследователей показали, что лишь менее чем у половины больных МВС имеет характерную клиническую картину стенокардии Гебердена, возникающей при физической или эмоциональной нагрузке и полностью соответствующей диагностическим критериям стабильной стенокардии напряжения. У большинства больных МВС наблюдается атипичная боль в области сердца, значительно отличающаяся от классической стенокардии напряжения. Клиническими особенностями МВС являются: частая атипичная локализация боли; длительность боли больше 30 минут даже после окончания физической нагрузки; ощущение значительно выраженной длительной боли в покое; отсутствие у многих больных четкой положительной реакции на прием нитроглицерина; более высокая толерантность к физической нагрузке по сравнению с больными со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий; более частая связь болей с эмоциональными, а не физическими нагрузками. Следует обратить внимание на выраженные изменения эмоционального статуса больных. Очень часто отмечаются подавленность, чувство страха, депрессия, приступы паники, раздражительность; эти изменения значительно ухудшают качество жизни больных, способствуют снижению болевого порога и затяжному характеру боли в области сердца.

Возможности метода ангиографии при оценке состояния коронарного русла, в частности микрососудистого, ограничены [24]. Поэтому понятие «ангиографически неизменные коронарные артерии» весьма условно и свидетельствует только об отсутствии суживающих просвет сосудов атеросклеротических бляшек в эпикардиальных коронарных артериях. Анатомические особенности мелких коронарных артерий остаются «ангиографически невидимыми».

Принципы лечения пациентов, страдающих КСХ, до конца не разработаны. Это связано с тем, что результаты клинических исследований не поддаются обобщению в связи с отсутствием единых критериев селекции и немногочисленностью выборок больных, несовершенным дизайном исследования и недостижением эффективности лечения МВС [24]. Все исследователи едины во мнении, что у всех больных МВС должен быть достигнут оптимальный уровень факторов риска. Общие советы по изменению образа жизни и коррекции факторов риска, особенно проведение агрессивной липидснижающей терапии статинами (снижение общего холестерина до 4,5 ммоль/л, холестерина ЛПНП менее 1,8 ммоль/л), должны рассматриваться в качестве жизненно необходимых компонентов при любой выбранной стратегии лечения.

Выбор медикаментозной терапии часто затруднен как для лечащих врачей, так и для самих больных. Успешность **лечения** обычно зависит от идентификации патологического механизма заболевания и в конечном итоге определяется участием самого пациента. Часто необходим комплексный подход к лечению больных с КСХ. Применяют различные подходы к медикаментозному **лечению** [24]. Рекомендации Европейского общества кардиологов (2013) предлагают схему медикаментозного лечения КСХ, представленную в таблице.

напряжения рациональной представляется терапия β-блокаторами, положительное влияние которых на устранение симптомов стенокардии доказано в нескольких исследованиях; это препараты первого выбора, особенно у больных с очевидными признаками повышенной адренергической активности (высокая частота пульса в покое или при физической нагрузке) [12, 33]. β-адреноблокаторы, в частности атенолол, уменьшают количество и тяжесть приступов стенокардии, улучшают функциональный статус пациентов с КСХ [33]. Но и эта группа препаратов эффективна не у всех пациентов с КСХ – результативность данной группы препаратов в купировании симптомов стенокардии показана у двух третей пациентов с кардиальным синдромом X [31].

Антагонисты кальция и пролонгированные нитраты продемонстрировали неоднородные результаты в клинических исследованиях, их эффективность очевидна при дополнительном назначении к β-блокаторам в случае сохранения стенокардии. Антагонисты кальция могут быть рекомендованы как препараты первой линии в случае вариабельности порога стенокардии напряжения [17]. Lanza и соавт. проводили сравнение амлодипина, атенолола и нитратов в рандомизированном контролируемом исследовании и показали, что атенолол был наиболее эффективным в лечении пациентов с кардиальным синдромом X [33]. Ингибиторы

Лечение больных микроваскулярной стенокардией

Рекомендации	Класс	Уровень
Всем пациентам с целью вторичной профилактики назначение ацетилсалициловой кислоты и статинов	I	B
β-блокаторы как препараты первой линии	I	B
Антагонисты кальция назначаются в случае неэффективности β-блокаторов или их плохой переносимости	I	B
Ингибиторы АПФ или никорандил назначать при рефрактерности симптомов	IIb	B
Производные ксантинов или нейростимуляция назначаются при сохранении симптомов на фоне терапии вышеперечисленными препаратами	IIb	B

Антиангинальные препараты необходимы больным с документированной ишемией миокарда или с нарушенной миокардиальной перфузией. Известно, что влияние нитратов на частоту приступов стенокардии и их продолжительность у таких пациентов может быть непредсказуемым, хотя многим они приносят облегчение. Сублингвальные нитраты эффективны у 50% больных с кардиальным синдромом X [2, 31]. Традиционные антиангинальные препараты назначают на первых этапах лечения [35]. В связи с доминирующей симптоматикой стенокардии

АПФ (или блокаторы ангиотензина II) способны улучшить функцию микрососудов, нейтрализуя вазоконстрикторный эффект ангиотензина II [9, 28, 47]. Улучшение толерантности к физическим нагрузкам у больных МВС продемонстрировано в ходе терапии никорандилом [19].

Больным с сохраняющейся стенокардией на фоне терапии препаратами, указанными выше, может быть предложено лечение производными ксантинов (аминофиллин, бамифиллин) в дополнение к антиангинальным препаратам с целью блокады

аденозиновых рецепторов. Новый антиангинальный препарат ранолазин также продемонстрировал эффективность у больных с МВС (табл. 1). Последнее пилотное рандомизированное исследование больных КСХ продемонстрировало его эффективность в отношении стенокардии [18; 37]. Наконец, в случае рефрактерной стенокардии должны быть обсуждены дополнительные вмешательства (например, чрескожная нейростимуляция).

Кроме препаратов, рекомендованных ЕОК (2013) к применению у пациентов с КСХ, имеются данные об эффективности других препаратов. Так, улучшение клинических симптомов при КСХ достигалось за счет коррекции функции эндотелия при терапии статинами и эстрогензаместительной терапии [11, 26, 42, 43]. В контролируемых исследованиях показано, что у больных стенокардией триметазидин статистически достоверно уменьшает частоту приступов стенокардии, увеличивает время до начала ишемии в ответ на физическую нагрузку, приводит к существенному снижению потребности в нитроглицерине, улучшает сократительную функцию левого желудочка у больных с ишемической дисфункцией [38]. Данные об эффективности этой группы препаратов у пациентов с КСХ отсутствуют. Palloshi A. с соавторами показали, что использование L-аргинина – предшественника оксида азота – в течение 4 недель привело к улучшению эндотелиальной функции и облегчению симптомов стенокардии у пациентов с КСХ [40]. Однако следует проявлять осторожность, так как L-аргинин ухудшил результаты терапии пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в клиническом исследовании [22]. В исследованиях было показано, что имипрамин – антидепрессант с анальгетическими свойствами [20] и амиофиллин – антагонист аденозиновых рецепторов [48] улучшают симптомы у больных с кардиальным синдромом X. Несмотря на показанную в исследованиях эффективность перечисленных препаратов, доказательной базы, достаточной для включения указанных препаратов в схемы лечения пациентов с КСХ, пока нет.

Таким образом, у пациентов с КСХ восприимчивость симптомов к медикаментозному лечению крайне широко варьирует, и для достижения удовлетворительного контроля симптомов требуется пробное назначение разных лекарственных комбинаций [24]. Однако в большинстве случаев предлагаемые схемы лечения оказываются не всегда эффективными.

Взгляды исследователей на прогноз пациентов с кардиальным синдромом X

также значительно отличаются. По данным CASS registry study (1986), у больных с нормальными коронарограммами и фракцией выброса не менее 50% 7-летняя выживаемость составляет 96%, а при фракции изгнания менее 50% она уменьшается до 92%. В целом долгосрочная выживаемость больных с микроваскулярной стенокардией лучше по сравнению с обструктивной ишемической болезнью сердца и даже может не отличаться от общей популяции [16, 39]. С другой стороны, национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии (2008) свидетельствуют, что кардиальный синдром X по своим последствиям опасен в той же мере, что и стабильная стенокардия. Ряд авторов [2, 8] показали, что при кардиальном синдроме X риск развития внезапной сердечной смерти составляет 2,4%. Довольно редко у больных с синдромом X возникает блокада левой ножки пучка Гиса с последующим развитием дилатационной кардиомиопатии [5]. Данные исследования Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE), организованного Национальным институтом сердца, легких и крови, продемонстрировали 2,5% ежегодный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в этой группе больных, включая смерть, инфаркт миокарда, инсульт и сердечную недостаточность [29]. Результаты 20-летнего наблюдения за 17435 больными в Дании с неизменными КА и необструктивным диффузным поражением КА со стенокардией показали 52 и 85% повышение риска крупных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смертность, госпитализация по поводу ИМ, сердечной недостаточности, инсульта) и 29 и 52% повышение риска общей смертности соответственно в этих группах без существенных различий по половому признаку. Также было показано, что прогноз больных с кардиальным синдромом X резко ухудшается при развитии у них атеросклероза больших коронарных артерий [1].

Таким образом, кардиальный синдром X на данный момент является малоизученным состоянием, и он недостаточно знаком практическим врачам. Следует полагать, что у пациентов с клиническими и электрокардиографическими проявлениями ИБС достаточно часто не выявляют кардиальный синдром X в связи с тем, что не всем пациентам с клиникой ИБС проводят коронарографию. Механизм возникновения проходящей ишемии миокарда и кардиального болевого синдрома при отсутствии атеросклероза коронарных артерий полностью не изучен [17], так же, как и оптимальные

методы фармакотерапии кардиального синдрома X не разработаны [24].

Список литературы

1. Александров А.А., Чукаева И.И. Микроциркуляторная ишемия и статины: уроки интервенционной кардиологии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 1. – С. 48–54.
2. Григорьянц Р.А., Лупанов В.П., Хадарцев А.А. Диагностика, лечение и прогноз больных ишемической болезнью сердца. – Тула. НИИ новых медицинских технологий. ТППО, 1996. – Т. 3, гл. 5. – С. 31–38.
3. Калягин А.Н. Кардиалгический X-синдром // Сибирский мед. журнал. – 2001. – Т. 25, № 2. – С. 9–14.
4. Кемм Д. Болезни сердца и сосудов. – 2011. – 2294 с.
5. Лупанов В.П., Доценко Ю.В. Диагностика и лечение больных с кардиальным синдромом X // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 14. – С. 903–909.
6. Майчук, Е.Ю., Мартынов А.И., Виноградова Н.Н., Макарова И.А. Синдром X // Клиническая медицина. – 1997. – № 3. – С. 4–7.
7. Национальные клинические рекомендации. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии ВНОК. – «Сицилия Полиграф», 2008. – 512 с.
8. Подзолков В.И., Булатов В.А. Нарушения микроциркуляции при артериальной гипертензии: причина, следствие или еще один «порочный круг»? // Сердце. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 132–137.
9. Руда М.М., Парфёнова Е.В., Карпов Ю.А. Предшественники эндотелиальных клеток: роль в восстановлении функции эндотелия и перспективы терапевтического применения // Кардиология. – 2008. – № 1. – С. 66–74.
10. Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Рекомендации Европейского общества кардиологии по стабильной ИБС 2013 г.: микроваскулярная стенокардия // Русский медицинский журнал. – 2013. – № 27. – С. 1294–1298.
11. Albertson P.F., Emanuelson H., Milsom I. Beneficial effect of treatment with transdermal estradiol-17-beta on exercise-induced angina and ST-segment depression in syndrome X // Int J Cardiol. – 1996. – Vol. 54. – P. 13–20.
12. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. – 2007. – Vol. 116, № 7. – P. 148–304.
13. Beltrame J., Limaye S., Horowitz J. The coronary slow-flow phenomenon – a new coronary microvascular disorder // Cardiology. – 2002. – Vol. 97, № 4. – P. 197–202.
14. Camici P.G., Crea F. Coronary microvascular dysfunction // N Eng J Med. – 2007. – Vol. 356. – P. 830–840.
15. Cay S., Tahir Durmaz T. Cardiac syndrome X: is it a treatable disease? // Int. J. Cardiol. – 2011. – Vol. 147. – P. 283–345.
16. Chaitman, B.R. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions // Circulation. – 2006, Vol. 113, no. 20, pp. 2462–2472.
17. Chen J.W., Lee W.L., Hsu N.W. et al. Effects of short-term treatment of nicorandil on exercise-induced myocardial ischemia and abnormal cardiac autonomic activity in microvascular angina // Am J Cardiol. – 1997. – Vol. 80. – P. 32–38.
18. Cox I., Hann C., Kaski J.C. Low dose imipramine improves chest pain but not quality of life in patients with angina and normal coronary angiograms // Eur Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 250–254.
19. Crea F., Lanza G.A. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X // Heart. – 2004. – Vol. 90. – P. 457–463.
20. Cannon R.O.3rd, Watson R.M., Rosing D.R., Epstein S.E. Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve // Am J Cardiol. – 1985. – Vol. 56. – P. 883–892.
21. Cannon R.O.III, Camici P.G., Epstein S.E. Pathophysiological dilemma of syndrome X // Circulation. – 1992. – Vol. 85. – P. 883–892.
22. Di Monaco A., Bruno I., Sestito A. et al. Cardiac adrenergic nerve function and microvascular dysfunction in patients with cardiac syndrome X // Heart. – 2009. – Vol. 95, № 7. – P. 550–554.
23. Egashira, K., Inou T., Hirooka Y. et al. Evidence of impaired endothelium – dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 328. – P. 1659–1664.
24. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34. – P. 2949–3003.
25. Eugene B. Microvascular dysfunction in patients with cardiac syndrome X // Heart. – 2009. – Vol. 95. – P. 521.
26. Fabian E., Varga A., Picano E. et al. Effect of simvastatin on endothelial function in cardiac syndrome X patients // Am J Cardiol. – 2004. – Vol. 94. – P. 652–5.
27. Gupte S.A. Targeting the pentose phosphate pathway in syndrome X-related cardiovascular complications // Drug Dev. Res. – 2010. – Vol. 71. – P. 161–167.
28. Hinoi T., Tomohiro Y., Kajiura S. et al. Telmisartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, improves coronary microcirculation and insulin resistance among essential hypertensive patients without left ventricular hypertrophy // Hypertens. Res. – 2008. – Vol. 31. – № 4. – P. 615–622.
29. Johnson B.D., Shaw L.J., Buchthal S.D. et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease. Results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 2993–2999.
30. Kaski J.C. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (Cardiac Syndrome X), Circulation, 2004, Vol. 109, pp. 568–572.
31. Kaski J.C., Rosano G.M., Collins P. et al. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study // J. Am. Coll. Cardiol. – 1995. – Vol. 25, № 4. – P. 807–814.
32. Kheradmand F., Rasmi Y., Nemati M., Mohammadzad M.H. ABO-Rh blood groups distribution in cardiac syndrome X patients // J. Cardiovasc. Dis. Res. – 2012. – Vol. 3, № 3. – P. 197–199.
33. Lanza, G.A., Colonna G., Pasceri V., Maseri A. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X // Am. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 84, № 7. – P. 854–856.
34. Lanza, G.A. Abnormal cardiac nerve function in syndrome X // Herz. – 1999. – Vol. 24. – P. 97–106.
35. Lanza G.A., Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management // Circulation. – 2010. – Vol. 121, № 21. – P. 2317–2325.
36. Lanza, G.A., Giordano A.G., Pristipino C. et al. Abnormal cardiac adrenergic nerve function in patients with syndrome X detected by [123I]metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 821–826.
37. Mehta P.K., Goykhman P., Thomson L.E. et al. Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease // JACC. Cardiovasc. Imag. – 2011. – Vol. 4. – P. 514–522.
38. Nalbangtil, S., Altintig A., Yilmaz H. et al. The effect of trimetazidine in the treatment of microvascular angina // Int J Angiol. – 1999. – Vol. 8. – P. 40–43.

39. Opherk, D., Schuler G., Wetterauer K. et al. Four-year follow-up study in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms ('syndrome X') // *Circulation*. – 1989. – Vol. 80. – P. 1610–1616.

40. Pallosi A., Fragasso G., Piatti P. et al. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries // *Am. J. Cardiol*. – 2004. – Vol. 93, № 7. – P. 933–935.

41. Panting J.R., Gatehouse P.D., Yang G.Z. et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging // *N. Engl. J. Med*. – 2002. – Vol. 346. – P. 1948–1953.

42. Roque M., Heras M., Roig E. et al. Short-term effect of transdermal estrogen replacement therapy on coronary vascular reactivity in postmenopausal women with angina pectoris and normal coronary angiograms // *J Am Coll Cardiol*. – 1998. – Vol. 31. – P. 139–143.

43. Rosano G.M., Peters N.S., Lefroy D. et al. 17 β -estradiol therapy lessens angina in postmenopausal women with syndrome X // *J Am Coll Cardiol*. – 1996. – Vol. 28. – P. 1500–1505.

44. Rosen S.D., Paulesu E., Frith C.D. et al. Central nervous pathways mediating angina pectoris // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – P. 147–150.

45. Sharaf B.L., Pepine C.J., Kerensky R.A. et al. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation [WISE] Study Angiographic Core Laboratory // *Am. J. Cardiol*. – 2001. – Vol. 87. – P. 937–941.

46. Shaw L.J., Bugiardini R., Merz C.N. Woman and ischemic heart disease: evolving knowledge // *J Am Coll Cardiol*. – 2009. – Vol. 54. – P. 1561–75.

47. Tiefenbacher C.P., Friedrich S., Bleeke T. et al. ACE inhibitors and statins acutely improve endothelial dysfunction of human coronary arterioles // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. – 2004. – Vol. 286. – № 4. – P. 1425–1432.

48. Yoshin H., Shinuzu M., Kita Y. et al. Effects of short-term aminophylline administration on cardiac functional reserve in patients with syndrome X // *J Am Coll Cardiol*. – 1995. – Vol. 25. – P. 1547–1551.

49. Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O. et al. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 8 edn. Saunders-Elsevier, Philadelphia 66. Zorc-Pleskovic R., Vraspir-Porenta O., Zorc M. et al. – 2008.

References

1. Aleksandrov A.A., Chukayeva I.I. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*, 2007, no. 1, pp. 48–54.

2. Grigoriants R.A., Lupanov V.P., Khadartsev A.A. *Tula. NII novykh meditsinskikh tekhnologiy. TPPO*, 1996, Vol. 3, gl.5., pp. 31–38.

3. Kalyagin A. N. *Sibirskiy med. zhurnal*, 2001, Vol. 25, no. 2, pp. 9–14.

4. Kemm D. *Bolezni serdtsa i sosudov*, 2011, 2294 p.

5. Lupanov V.P., Dotsenko Yu.V. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*, 2009, no. 14, pp. 903–909.

6. Maychuk E.Yu., Martynov A.I., Vinogradova N.N., Makarova I.A. *Klin. meditsina*, 1997, no. 3, pp. 4–7.

7. *Natsionalnyye klinicheskiye rekomendatsii. Natsionalnyye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu stabilnoy stenokardii VNOK*, «Sitsiliya Poligraf», 2008, 512 p.

8. Podzolkov V.I., Bulatov V.A. *Serditse*, 2005, no. 3, pp. 132–137.

9. Ruda M.M., Parfenova E.V., Karpov Yu.A. *Kardiologiya*, 2008, no. 1, pp. 66–74.

10. Soboleva G.N., Karpov Yu.A. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*, 2013, no. 27, pp. 1294–1298.

11. Albertson P.F., Emanuelson H., Milsom I. Beneficial effect of treatment with transdermal estradiol-17-beta on exercise-

induced angina and STsegment depression in syndrome X, *Int J Cardiol*, 1996, Vol. 54, pp. 13–20.

12. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation*. 2007, Vol. 116, no. 7, pp. 148–304.

13. Beltrame J., Limaye S., Horowitz J. The coronary slow-flow phenomenon – a new coronary microvascular disorder, *Cardiology*, 2002, Vol. 97, no. 4, pp. 197–202.

14. Camici P.G., Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Eng J Med*, 2007, Vol. 356, pp. 830–840.

15. Cay S., Tahir Durmaz T. Cardiac syndrome X: is it a treatable disease? *Int. J. Cardiol*, 2011, Vol. 147, pp. 283–345.

16. Chaitman, B.R. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions, *Circulation*, 2006, Vol. 113, no. 20, pp. 2462–2472.

17. Chen J.W., Lee W.L., Hsu N.W. et al. Effects of short-term treatment of nicorandil on exercise-induced myocardial ischemia and abnormal cardiac autonomic activity in microvascular angina, *Am J Cardiol*, 1997, Vol. 80, pp. 32–38.

18. Cox I., Hann C., Kaski J.C. Low dose imipramine improves chest pain but not quality of life in patients with angina and normal coronary angiograms, *Eur Heart J*, 1998, Vol. 19, pp. 250–254.

19. Crea F., Lanza G.A. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X, *Heart*, 2004, Vol. 90, pp. 457–463.

20. Cannon R.O.3rd, Watson R.M., Rosing D.R., Epstein S.E. Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve, *Am J Cardiol*, 1985, Vol. 56, pp. 883–892.

21. Cannon R.O.III, Camici P.G., Epstein S.E. Pathophysiological dilemma of syndrome X, *Circulation*, 1992, Vol. 85, pp. 883–892.

22. Di Monaco, A., Bruno I., Sestito A. et al. Cardiac adrenergic nerve function and microvascular dysfunction in patients with cardiac syndrome X, *Heart*, 2009, Vol. 95, no. 7, pp. 550–554.

23. Egashira K., Inou T., Hirooka Y. et al. Evidence of impaired endothelium – dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms, *N. Engl. J. Med*, 1993, Vol. 328, pp. 1659–1664.

24. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal*, 2013, Vol. 34, pp. 2949–3003.

25. Eugene B. Microvascular dysfunction in patients with cardiac syndrome X, *Heart*, 2009, Vol. 95, pp. 521.

26. Fabian E., Varga A., Picano E. et al. Effect of simvastatin on endothelial function in cardiac syndrome X patients, *Am J Cardiol*, 2004, Vol. 94, pp. 652–5.

27. Gupta S.A. Targeting the pentose phosphate pathway in syndrome X-related cardiovascular complications, *Drug Dev. Res.*, 2010, Vol. 71, pp. 161–167.

28. Hinoi T., Tomohiro Y., Kajiwarra S. et al. Telmisartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, improves coronary microcirculation and insulin resistance among essential hypertensive patients without left ventricular hypertrophy, *Hypertens. Res.*, 2008, Vol. 31, no. 4, pp. 615–622.

29. Johnson B.D., Shaw L.J., Buchthal S.D. et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease. Results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE), *Circulation*, 2004, Vol. 109, pp. 2993–2999.

30. Kaski J.C. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (Cardiac Syndrome X), *Circulation*, 2004, Vol. 109, pp. 568–572.

31. Kaski J.C., Rosano G.M., Collins P. et al. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1995, Vol. 25, no. 4, pp. 807–814.
32. Kheradmand F., Rasmi Y., Nemati M., Mohamadmadzad M.H. AB0-Rh blood groups distribution in cardiac syndrome X patients, *J. Cardiovasc. Dis. Res.*, 2012, Vol. 3, no. 7, pp. 197–199.
33. Lanza G.A., Colonna G., Pasceri V., Maseri A. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X, *Am. J. Cardiol.*, 1999, Vol. 84, no. 7, pp. 854–856.
34. Lanza G.A. Abnormal cardiac nerve function in syndrome X, *Herz*, 1999, Vol. 24, pp. 97–106.
35. Lanza G.A., Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management, *Circulation*, 2010, Vol. 121, no. 21, pp. 2317–2325.
36. Lanza G.A., Giordano A.G., Pristipino C. et al. Abnormal cardiac adrenergic nerve function in patients with syndrome X detected by [¹²³I]metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy, *Circulation*, 1997, Vol. 96, pp. 821–826.
37. Mehta P.K., Goykhman P., Thomson L.E. et al. Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease, *JACC. Cardiovasc. Imag.*, 2011, Vol. 4, pp. 514–522.
38. Nalbangtil S., Altintig A., Yilmaz H. et al. The effect of trimetazidine in the treatment of microvascular angina, *Int J Angiol.*, 1999, Vol. 8, pp. 40–43.
39. Opherk D., Schuler G., Wetterauer K. et al. Four-year follow-up study in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms ('syndrome X'), *Circulation*, 1989, Vol. 80, pp. 1610–1616.
40. Palloshi A., Fragasso G., Piatti P. et al. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries, *Am. J. Cardiol.*, 2004, Vol. 93, no. 7, pp. 933–935.
41. Panting J.R., Gatehouse P.D., Yang G.Z. et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging, *N. Engl. J. Med.*, 2002, Vol. 346, pp. 1948–1953.
42. Roque M., Heras M., Roig E. et al. Short-term effect of transdermal estrogen replacement therapy on coronary vascular reactivity in postmenopausal women with angina pectoris and normal coronary angiograms, *J Am Coll Cardiol.*, 1998, Vol. 31, pp. 139–143.
43. Rosano G.M., Peters N.S., Lefroy D. et al. 17 β -estradiol therapy lessens angina in postmenopausal women with syndrome X, *J Am Coll Cardiol.*, 1996, Vol. 28, pp. 1500–1505.
44. Rosen S.D., Paulesu E., Frith C.D. et al. Central nervous pathways mediating angina pectoris, *Lancet*, 1994, Vol. 344, pp. 147–150.
45. Sharaf B.L., Pepine C.J., Kerensky R.A. et al. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation [WISE] Study Angiographic Core Laboratory, *Am. J. Cardiol.*, 2001, Vol. 87, pp. 937–941.
46. Shaw L.J., Bugiardini R., Merz C.N. Woman and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol.*, 2009, Vol. 54, pp. 1561–75.
47. Tiefenbacher C.P., Friedrich S., Bleeke T. et al. ACE inhibitors and statins acutely improve endothelial dysfunction of human coronary arterioles, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2004, Vol. 286, no. 4, pp. 1425–1432.
48. Yoshin H, Shinuzu M., Kita Y. et al. Effects of short-term aminophylline administration on cardiac functional reserve in patients with syndrome X, *J Am Coll Cardiol.*, 1995, Vol. 25, pp. 1547–1551.
49. Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O. et al. Braunwald's heartdisease: a textbook of cardiovascular medicine, 8 edn. Saunders-Elsevier, Philadelphia 66. Zorc-Pleskovic R., Vraspir-Porenta O., Zorc M. et al. – 2008.

Рецензенты:

Козлова Л.К., д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и эндокринологии, ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Оренбург;

Межебовский В.Р., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Оренбург.

Работа поступила в редакцию 06.03.2015.