

# ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ПАТОФИЗИОЛОГИИ

## FUNDAMENTAL PROBLEMS OF CLINICAL PATHOPHYSIOLOGY

### КОРОНАРНЫЙ СПАЗМ И ВАЗОСПАСТИЧЕСКАЯ СТЕНОКАРДИЯ

А. В. Барсуков<sup>1, 2</sup>, М. В. Кузнецов<sup>1</sup>, Е. В. Борисова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Акционерное общество «КардиоКлиника», г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

### CORONARY SPASM AND VASOSPASTIC ANGINA

A. V. Barsukov<sup>1, 2</sup>, M. V. Kuznetsov<sup>1</sup>, E. V. Borisova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kardioklinika, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia

**Резюме.** Рассматриваются патофизиология, диагностические подходы и стратегии лечения коронарного спазма. Коронарный спазм — недооцененная причина болевого синдрома в грудной клетке. Транзиторная вазоконстрикция коронарных артерий играет важную роль в патогенезе стабильной стенокардии и острых коронарных синдромов. Патофизиология коронарного спазма наряду с другими механизмами включает симпато-вагусный дисбаланс, дисфункцию эндотелия и гиперконтрактильность сосудистых гладкомышечных клеток, генетическую предрасположенность. Спектр клинических проявлений коронарного спазма широк — от рецидивирующей стенокардии до фатальных аритмий. Роль табакокурения как триггера вазоспастической стенокардии широко известна, однако установленный в последние годы так называемый парадокс курения может способствовать появлению новых представлений о патогенезе и подходах к лечению пациентов с коронарным вазоспазмом. На основе баз данных PubMed/Medline проведен собственный системный анализ влияния компонентов табачного дыма на сердечно-сосудистую систему. Несмотря на развитие неинвазивных визуализирующих технологий, интракоронарное провокационное тестирование с использованием ацетилхолина или эргоновина в мировой практике продолжает оставаться золотым стандартом диагностики коронарного вазоспазма. Такие состояния, как инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий, стенокардия после чрескожного коронарного вмешательства, миокардит, могут сопровождаться развитием коронароспазма, что важно учитывать при проведении дифференциального диагноза. Традиционная фармакотерапия и профилактика вазоспастической стенокардии основана на блокаторах кальциевых каналов и нитратах; известна польза применения препаратов-цитопротекторов, высоко селективного бета-блокатора, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; получены данные о пользе антагониста эндотелин-1-рецепторов, стимулятора растворимой гуанилатциклазы, ингибитора Rho-ассоциированной протеинкиназы; предложены инновационные подходы с применением таргетной терапии, основанной на генетических особенностях; при рефрактерных формах заболевания не лишены перспектив некоторые интервенционные методики (блокада левого звездчатого ганглия, торакоскопическая симпатэктомия и др.). Прогноз при вазоспастической стенокардии считается особо серьезным при наличии сопутствующей гемодинамически значимой фиксированной обструкции эпикардиальных артерий (4 рис., 3 табл., 121 ист.).

**Abstract.** The paper reviews the pathophysiology, diagnostic approaches, and treatment strategies for coronary spasm. Coronary spasm is an underestimated cause of chest pain syndrome. Transient coronary artery vasoconstriction plays an important role in the pathogenesis of stable angina and acute coronary syndromes. The pathophysiology of coronary spasm, along with other mechanisms, includes sympatho-vagus imbalance, endothelial dysfunction and hypercontractility of vascular smooth muscle cells, and genetic predisposition. The range of clinical manifestations of coronary spasm is wide, from recurrent angina pectoris to fatal arrhythmias. The role of tobacco smoking as a trigger of vasospastic angina is widely known, but the so-called "smoking paradox" established in recent years can contribute to the emergence of new ideas about the pathogenesis and approaches to treatment of patients with coronary vasospasm. Based on the PubMed/Medline databases, our own systematic analysis of the effect of tobacco smoke components on the cardiovascular system was carried out. Despite the development of noninvasive imaging technologies, intracoronary provocation testing using acetylcholine or ergonovine continues to be the gold standard for coronary vasospasm diagnosis in world practice. Such conditions as myocardial infarction with non-obstructed coronary arteries, angina pectoris after percutaneous coronary intervention, myocarditis may be accompanied by the development of coronarospasm, which is important to consider when making a differential diagnosis. Traditional pharmacotherapy and prevention of vasospastic angina are based on calcium channel blockers and nitrates; the benefits of cytoprotective drugs, a highly selective beta-blocker; renin-angiotensin-aldosterone system blockers are known; the benefits of endothelin-1-receptor antagonist, soluble guanylate cyclase stimulator, Rho-associated protein kinase inhibitor have been reported; innovative approaches with the use of targeted therapy based on genetic features have been proposed; in refractory forms of the disease some interventional techniques (left stellate ganglion blockade, thoracoscopic sympathectomy, etc.) are not without prospects. The outcome in vasospastic angina is considered to be especially serious in the presence of concomitant hemodynamically significant fixed obstruction of the epicardial arteries (4 figs, 3 tables, bibliography: 121 refs).

**Ключевые слова:** вазоспастическая стенокардия, коронарная ангиография, коронарный спазм, лечение, микроваскулярное русло, табакокурение, «парадокс курения», патофизиология, провокационный тест, прогноз, триггер, эпикардиальная артерия.

*Для цитирования:* Барсуков А. В., Кузнецов М. В., Борисова Е. В. Коронарный спазм и вазоспастическая стенокардия // Клиническая патофизиология. 2023. Т. 29, № 1. С. 3–27.

*Статья поступила в редакцию 06.02.2023 г.*

## ВВЕДЕНИЕ. ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Коронарный спазм лежит в основе вазоспастической стенокардии (ВСС), которая характеризуется транзиторной и обратимой констрикцией коронарного русла, приводящей к ишемии миокарда. Впервые ВСС была описана Майроном Принцметалом и его коллегами в 1959 г. [1]. Тогда авторы представили данные по 32 пациентам с ангинозными приступами, возникшими в покое и сопровождавшимися подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) [1]. Болевой синдром и ЭКГ-изменения регрессировали при сублингвальном приеме нитроглицерина. Такую стенокардию М. Принцметал назвал вариантной (как альтернативу классической стенокардии физического усилия, ранее описанной Уильямом Геберденом<sup>1</sup>). Позднее на животных моделях было отчетливо показано, что вариантная стенокардия представляет собой функциональное расстройство, обусловленное преходящей гипертонической окклюзией крупных коронарных артерий. Внезапность приступов стенокардии без очевидных провоцирующих факторов послужила основанием для появления понятия «спонтанная стенокардия». В начале 1970-х годов появились публикации, документально подтверждавшие с помощью коронарной ангиографии спазм эпикардиальной артерии, вызванный метахолином или физической нагрузкой [2]. Эти открытия возбудили интерес к данной проблеме у специалистов по сердечно-сосудистым заболеваниям. После первых ангиографических исследований, выявивших симптомный коронароспазм (КС), в профессиональной среде укоренился термин «вазоспастическая стенокардия», фактически заменивший ранее использовавшиеся термины «вариантная стенокардия» и «спонтанная стенокардия». Справедливости ради отметим, что задолго до М. Принцметала подобный синдром независимо друг от друга описали Генри Хукард (1899) и Эли

**Key words:** coronary angiography, coronary spasm, epicardial artery, microvascular bed, pathophysiology, provocative test, prognosis, treatment, smoking, smoking paradox, trigger, vasospastic angina.

*Citation:* Barsukov A. V., Kuznetsov M. V., Borisova E. V. Coronary spasm and vasospastic angina. *Clinical Pathophysiology*. 2023; 29 (1): 3–27.

*Article received 06.02.2023.*

Мошковиц (1928) у курильщиков, предположив, что в основе боли в грудной клетке может лежать спазм коронарной артерии в ответ на вдыхание табачного дыма. Авторы назвали это состояние *angine spasmo-tabagique* и *tobacco angina pectoris* соответственно [3].

Несмотря на то что ВСС была описана впервые более полувека назад и ее клиническая значимость подчеркивается текущими рекомендациями и другими руководствами для врачей, медицинская общественность все еще недостаточно осведомлена об этой проблеме. ВСС ассоциирована со значительным ухудшением качества жизни и повышенным риском преимущественно нефатальных кардиоваскулярных событий [2]. Выполненные в последнее десятилетие исследования внесли вклад в расширение представлений о сущности коронарного вазоспазма. В настоящем литературном обзоре освещены современные факты о патофизиологии, диагностике, лечении и прогнозе этого патологического состояния.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Мужской пол и курение считаются признанными факторами риска ВСС [4–6]. Синдром КС действительно чаще встречается среди мужчин, что, однако, может быть обусловлено большей распространенностью курения в мужской, нежели женской, популяции [7]. Наиболее характерный возрастной диапазон для манифестации коронарного вазоспазма соответствует 40–70 годам [8]. Точных сведений о распространенности ВСС не существует. Традиционно считается, что КС приблизительно в два раза чаще встречается среди азиатов, нежели европеоидов. Так, исходя из данных ангиографических исследований, сопровождавшихся интракоронарным введением ацетилхолина пациентам с наличием на догоспитальном этапе стенокардии, стали доступными показатели встречаемости индуцированного КС: 24,3 % среди обследованных из Японии, 19,3 % — из Тайваня, 7,5 % — из Западной Европы [9–11]. Сообщается о том, что в азиатской и европейских популяциях соответственно до 40 и 20 % лиц с хроническими и острыми формами

<sup>1</sup> Существует более раннее описание этого синдрома Майроном Принцметалом в соавторстве с ирано-американским кардиологом Рашидом Абдолом Массуми (1926–2015) (Prinzmetal M., Massumi R. A. The anterior chest wall syndrome—chest pain resembling pain of cardiac origin. *JAMA*. 1955; 159: 177–184), в связи с чем эту форму стенокардии эпонимически называют «стенокардия Принцметала–Массуми»). — *Прим. науч. ред.*

ишемической болезни сердца (ИБС) могут иметь признаки, указывающие на наличие КС в их клинической картине [8, 12].

Вместе с тем в более современных исследованиях не было установлено значительных различий в распространенности КС среди пациентов-азиатов и европеоидов со стенокардией, не имеющих обструкции коронарных артерий [13]. Так, A. Suda и соавт. (2021) продемонстрировали сопоставимую частоту многососудистого спазма эпикардиальных артерий, зарегистрированного в ходе интракоронарных провокационных тестов у пациентов из немецкой и японской когорт [14]. В целом очевидно, что необходимы дальнейшие эпидемиологические и механистические исследования, направленные на изучение этнической предрасположенности к спазму коронарного русла.

### СОВРЕМЕННАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ И ДЕФИНИЦИЯ

При ВСС преходящая обструкция может возникать на уровне эпикардиальных артерий и/или коронарного микроваскулярного русла [4]. Эпикардиальный КС может иметь фокальный или диффузный характер с вовлечением соответственно одной или множества артерий. Для обозначения болевого синдрома, вызванного коронарным вазоспазмом, исторически последовательно рекомендовались к применению термины «стенокардия Принцметала», «вариантная», или «спонтанная», или «вазоспастическая» стенокардия. По мнению современных экспертов, для описания этого патологического состояния наиболее рационально использовать понятия «фокальный/диффузный эпикардиальный коронарный вазоспазм» или «микроваскулярный коронарный вазоспазм», позволяющие с ангиографической точки зрения лучше охарактеризовать морфофункциональные особенности коронарного русла [15].

В редких случаях диагностировать нативный КС удается при возникновении спонтанной ангинозной боли в ходе элективной коронароангиографии. Чаще же диагноз ВСС подтверждают при целенаправленном внутрикоронарном введении прово-

кационных агентов — ацетилхолина или эргонови-на [4, 16, 17]. Верификацию коронарного вазоспазма оптимально осуществлять в условиях специализированных отделений рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения. Эпикардиальный КС констатируют при визуально наблюдаемой динамической обструкции эпикардиальной коронарной артерии на  $\geq 90\%$  в сочетании с ишемическими изменениями на ЭКГ и воспроизведением стереотипного болевого синдрома [7, 18]. Микроваскулярный коронарный вазоспазм диагностируется при выявлении ишемических изменений на ЭКГ в сочетании с развитием привычной стенокардии и отсутствием  $\geq 90\%$  сужения эпикардиальной артерии в процессе провокационного теста [4].

### ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

#### Факторы риска и триггеры

Такие типичные для ИБС факторы риска, как сахарный диабет и артериальная гипертензия (АГ), не вполне характерны для субъектов с КС, при этом курение остается одним из наиболее важных приобретенных риск-факторов коронарного вазоспазма по результатам многочисленных исследований [5]. Вместе с тем установлено, что прекращение курения в редких случаях парадоксальным образом может спровоцировать стенокардию, а его возобновление может привести к ослаблению ангинозных приступов. В настоящее время, помимо традиционных форм курения, увеличивается распространение альтернативных источников доставки никотина (АИДН), общим принципом которых является ингаляционная доставка никотина при более низких температурах, чем при курении традиционных сигарет. В результате отсутствия процесса горения концентрации вредных и потенциально вредных компонентов значительно снижены. В связи с чем ведется научная дискуссия о меньшем вреде АИДН в сравнении с традиционными сигаретами [19, 20]. Представляет интерес изучение патогенетических механизмов воздействия курения сигарет и использования АИДН на развитие КС.

К числу других известных триггеров ВСС отно-

Таблица 1

Факторы, предрасполагающие к коронарному вазоспазму

Пато- / физиологические	Фармакологические
<ul style="list-style-type: none"> <li>— эмоциональный или физический стресс</li> <li>— раннее утро</li> <li>— холодное воздействие</li> <li>— гипervентиляция</li> <li>— маневр Вальсальвы</li> <li>— дефицит магния</li> <li>— активация тромбоцитов</li> <li>— процедуральная манипуляция в коронарной артерии</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— табакокурение</li> <li>— катехоламины</li> <li>— холинергические агенты</li> <li>— серотонинергические агенты</li> <li>— неселективные бета-блокаторы</li> <li>— психостимуляторы центрального действия</li> <li>— общая анестезия</li> <li>— химиотерапия</li> <li>— алкоголь</li> </ul>

сят эмоциональный стресс, острые респираторные заболевания, дефицит магния, гипервентиляцию, алкоголь, лекарственные препараты, такие как холиномиметики, психостимуляторы, алкалоиды спорыньи, неселективные бета-блокаторы и некоторые другие (табл. 1).

В мета-анализе ряда исследований, основанных на 96 901 случае госпитализаций, обусловленных синдромом КС, показано, что 60,3 % пациентов имели АГ, 37,8 % — дислипидемию, 20,7 % — хроническую обструктивную болезнь легких, 18,2 % — сахарный диабет [21]. Имеются указания на сочетание у одних и тех же больных коронарного вазоспазма с мигренью или синдромом Рейно [22].

### **Значение дисрегуляции тонуса коронарных сосудов**

Патофизиология КС сложна и не до конца понятна. Считается, что резко выраженная вазоконстрикция возникает в результате нарушения ауторегуляции сосудистого тонуса. Миокард характеризуется высоким уровнем экстракции кислорода в покое. Увеличение его запроса в кислороде при физической активности или эмоциональном стрессе требует почти эквивалентного возрастания кровотока в коронарных артериях. Это становится возможным благодаря сложным механизмам ауторегуляции сосудистого тонуса. К модулирующим факторам относятся гуморальные (например, оксид азота (NO), ацетилхолин, аденозин, гистамин, серотонин) и метаболические (например, аденозин, парциальное давление кислорода) стимулы, механические силы (например, напряжение сдвига, вызванное кровотоком) и вегетативная иннервация [23]. Тонус коронарных сосудов в основном определяется взаимодействием эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов [24].

В ответ на вышеописанные стимулы эндотелиальные клетки высвобождают вазоактивные субстанции, обладающие релаксивным (оксид азота или простациклины) или контрактильным (эндотелин-1, ангиотензин II) эффектами в отношении примыкающих гладкомышечных клеток. Некоторые циркулирующие эндогенные вещества с вазоконстрикторными свойствами (в частности, ацетилхолин) действуют непосредственно на гладкомышечную мускулатуру коронарной артерии [16, 24]. В физиологических условиях сбалансированное взаимодействие эндотелиального и мышечного слоев сосудистой стенки приводит к суммарному вазомоторному эффекту, который обеспечивает тонус коронарных артерий и, следовательно, адекватный потребностям миокарда в кислороде кровотоку [4].

Симптовагальный дисбаланс также способствует коронарному вазоспазму. Некоторые ранние исследования позволили предположить, что парасимпатическая гиперактивность играет наиболее

важную роль. Аргументом в пользу такой точки зрения служило очевидное преобладание приступов КС в ночные и ранние утренние часы, когда наиболее высок тонус блуждающего нерва [2]. Тот факт, что интракоронарная инфузия ацетилхолина, основного нейромедиатора парасимпатического звена вегетативной нервной системы, вызывает спазм коронарных артерий у пациентов с ВСС, также подтверждает это предположение [25]. За развитие КС может быть ответственна и симпатическая гиперактивность. Это подтверждается увеличением частоты ангинозных эпизодов в фазу быстрого движения глаз во сне, когда наблюдаются пики симпатического тонуса [26]. Другим подтверждением этой гипотезы является обнаружение аномальной локальной симпатической активности именно в спазмируемых сосудистых бассейнах [27]. Таким образом, обе ветви вегетативной нервной системы могут быть вовлечены в механизмы развития КС.

Курение сигарет, а также другие формы употребления никотина оказывают сильное влияние на функциональное состояние вегетативной иннервации сердца, способствуя формированию гиперкинетического паттерна гемодинамики. Сообщается об ассоциации табакокурения с повышенным окислительным стрессом, хроническим вялотекущим неинфекционным воспалением в сердечно-сосудистой системе, гиперактивностью периваскулярной жировой ткани [5, 28, 29]. В многочисленных клинических исследованиях показано, что кардиальная симпатическая активность, оцениваемая по вариабельности сердечного ритма, возрастает после ингаляции или употребления внутрь никотина [30] или при регулярном курении сигарет у пациентов с различной соматической патологией [31, 32]. Возникающее увеличение высвобождения норадреналина нервными окончаниями в коронарную сосудистую сеть может вызвать констрикцию эпикардальных артерий за счет активации альфа1-адренорецепторов на гладкомышечных клетках (ГМК). Выраженность этой вазоконстрикции в определенной мере соотносится с тем, насколько выброс норадреналина увеличивает ударный объем и минутный объем кровообращения, а также последующую поток-зависимую дилатацию коронарного русла [33]. В целом регулярное курение способствует вазоконстрикции через хроническое повышение симпатического тонуса, а однократное выкуривание сигареты непосредственно перед коронароангиографией может выступить в качестве триггера КС, который удается подтвердить документально [34].

По данным некоторых исследований, симпатомиметические эффекты при использовании АИДН были выражены в меньшей степени, чем при курении традиционных сигарет [30, 35]. Данное наблюдение достаточно интересно, так как возникает вопрос: только ли никотин ответственен за послед-

Влияние продуктов горения сигареты на факторы патогенеза атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии

Показатели	Никотин	Монооксид углерода	АФК	ЛОВ	Тяжелые металлы
АД	↑ [37–40]	– [41]	н/и	н/и	↑ [39, 42, 43]
ЧСС	↑ [37–39, 44–46]	↑ [46]	н/и	н/и	н/и
Сократимость миокарда	↑ [37]	↓ [41, 47]	н/и	↑ [37]	н/и
ХС-ЛПНП	↑ [38]	н/и	↑ [45]	н/и	н/и
Антигемотоксическая способность ЛПВП	↑ [48]	н/и	н/и	н/и	н/и
Вариабельность сердечного ритма	↓ [38, 44, 45]	н/и	н/и	н/и	н/и
Оксидативный стресс	↑↓ [39, 49]	↑ [48]	↑ [19, 39, 45, 46, 50]	↑ [37, 39]	↑ [37, 42, 43]
Эндотелиальная дисфункция	– [51]	↑ [51]	↑ [19, 39, 50]	↑ [37, 39]	↑ [42, 43]
Скорость артериального кровотока	н/и	↓ [48]	↓ [50]	н/и	↓ [52]

Примечание. ↑ — увеличение, ↓ — снижение, «–» — отсутствие эффекта, н/и — не изучено.

ствия воздействия курения на сердечно-сосудистую систему?

#### Влияние никотина и продуктов горения на сердечно-сосудистую систему

Табачный дым содержит более 7000 компонентов, среди которых монооксид углерода (угарный газ), никотин, полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), активные формы кислорода (АФК), летучие органические вещества (ЛОВ), тяжелые металлы и другие вещества, участвующие в патогенезе развития большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Концентрации данных веществ в аэрозоле АИДН значительно снижены по сравнению с дымом сигарет [36].

Применительно к проблеме ассоциированных с табакокурением нарушений структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы в рамках системного обзора нами сформулирован ключевой вопрос (PICO): как никотин, монооксид углерода, полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), активные формы кислорода (АФК), летучие органические вещества (ЛОВ) и тяжелые металлы, выделяющиеся при курении, использовании табака или применении АИДН, влияют на сердечно-сосудистые заболевания? В базе данных PubMed/Medline поиск проводился по терминам словаря предметных заголовков/терминов Medical Subject Headings (MeSH) и ключевым словам: Nicotine OR Carbon Monoxide OR Polycyclic Aromatic Hydrocarbons OR Reactive Oxygen Species OR Volatile Organic Compounds OR Metals, Heavy AND Cardiovascular Diseases AND Smoking OR Tobacco OR Electronic Nicotine Delivery Systems. Для повышения эффективности поиска при комбинировании MeSH и ключевых слов использовали операторы OR (любое из

ключевых слов) и AND (совокупность всех ключевых слов). Поиск ограничивали по дизайну исследований, включая такие типы дизайна, как Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Corrected and Republished Article, Evaluation Study, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Systematic Review. Поиск был нацелен на публикации 2013–2022 гг., в которых отражались данные по изучению патологических процессов у людей (фильтры “In the last 10 years”, “Humans”). Из 115 результатов первично отобранных статей 98 были исключены. В конечном итоге для валидного анализа мы отобрали 17 публикаций. В таблице 2 кратко приведены результаты исследований, включенных в обзор.

По данным проведенного систематического обзора, выявлено, что никотин является, вероятно, одним из самых изученных компонентов табачного дыма. Однако больше всего взаимосвязей установлено между никотином и симпатомиметическими эффектами: повышением АД и ЧСС, а также снижением вариабельности сердечного ритма. В некоторых исследованиях показано влияние никотина на атерогенез. Вместе с тем существуют противоречивые данные о влиянии никотина на оксидативный стресс. Несколько статей утверждают об отсутствии влияния никотина на эндотелиальную дисфункцию<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> Важнейшим механизмом патогенеза в данном случае, безусловно, служит давно и хорошо изученное мощное стимулирующее действие никотина на продукцию вазопрессина (de Lorgeril M., Reinharz A. Possible rôle de la vasopressine dans les accidents ischémiques liés à la consommation de tabac. Arch Mal Coeur Vaiss. 1984; 77 (1): 71–75). Вазопрессин, в свою очередь, весьма сильный коронароспастический регулятор, способный вызвать коронарспазм даже интактных, а тем более — пораженных атеросклерозом венечных артерий.

В результате обзора [39] обнаружено, что другие компоненты табачного дыма, такие как монооксид углерода и тяжелые металлы, также влияют на АД и ЧСС. Монооксид углерода способствует образованию карбоксигемоглобина, повышению вязкости крови и тромбогенезу.

Хроническое воздействие угарного газа, которое наблюдается в организме курильщика, вызывает функциональную анемию, поскольку он связывается с гемоглобином легче, чем кислород. Гипоксемия, связанная с угарным газом, не только ухудшает текущее состояние, но и способствует тромбообразованию за счет повышения вязкости крови, поскольку организм компенсаторно увеличивает массу эритроцитов [36].

Хроническая гипоксемия также приводит к компенсаторному увеличению ЧСС [46]. Кроме того, угарный газ может привести к увеличению массы левого желудочка и дисфункции сердечной сократимости без влияния на системное артериальное давление [41]. Среди эффектов тяжелых металлов стоит отметить увеличение АД под действием кадмия [42, 43].

#### **Взаимосвязь дисфункции эндотелия и спастических изменений коронарного русла**

Гетерогенная клиническая картина у пациентов с ВСС и различными ангиографическими характеристиками отчетливо указывает на разнообразие патологических механизмов [4]. Дисфункция эндотелия и сосудистой гладкомышечной мускулатуры с присущим ей сдвигом в соотношении вазодилаторного и вазопрессорного эффектов вносит важный вклад в развитие КС. Эндотелиальные клетки, выстилающие эпикардиальные артерии, активно участвуют в регуляции сосудистого калибра за счет восприятия (т. е. считывания) потока протекающей крови и высвобождения релизинг-факторов (в частности, оксида азота), что приводит к расслаблению

ГМК в процессе поток-зависимой дилатации. Выделение эндотелиальными клетками NO происходит также в ответ на действие различных эндогенных субстанций (ацетилхолина, серотонина, гистамина), что сопровождается расширением коронарных артерий. Наряду с депрессорной функцией, эндотелиальные клетки обладают способностью продуцировать эндотелин-1, являющийся физиологическим вазоконстриктором. Сниженная биодоступность NO, а также повышенный уровень эндотелина-1 могут быть ключевыми признаками эндотелиальной дисфункции, способствующей развитию КС [53]. Наличие же сохранной эндотелиальной функции в ответ на действие эндотелий-зависимых вазодилаторов (брадикинина, субстанции P) у пациентов с ВСС указывает на гиперчувствительность гладкомышечной мускулатуры как актуальный фактор патогенеза КС [54]. В основе этого механизма может лежать повышенная экспрессия Rho-ассоциированной протеинкиназы [55].

Эндотелиальная дисфункция эпикардиального коронарного русла в типичных случаях манифестирует либо сниженной поток-зависимой вазодилатацией, либо ацетилхолин-индуцируемой вазоконстрикцией. Последняя служит основой для провокационного тестирования на КС [2]. В ряде исследований у пациентов с ВСС была установлена ослабленная поток-зависимая вазодилатация именно в тех сегментах коронарного русла, в которых наблюдался вазоспазм [56]. Доказанное участие в патогенезе ВСС дефицита эндотелиального оксида азота подтверждает возможность клинического применения нитратов (доноров NO) [53].

Табакокурение может утяжелить проявления ВСС за счет прогрессирующего ухудшения функции эндотелия. В многочисленных экспериментальных исследованиях установлено, что введение в организм лабораторных животных никотина стимулирует оксидативный стресс, способствующий снижению биодоступности NO [57].

По данным проведенного систематического обзора установлено, что значительный вклад в развитие оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции вносят АФК, ЛОВ и тяжелые металлы.

Хотя высокие дозы никотина благоприятствуют атерогенным изменениям в различных моделях, большинство данных свидетельствуют о том, что никотин при концентрациях, сходных с уровнем крови курильщика, оказывает незначительное влияние на иницирование или распространение атеросклероза. Некоторые исследования даже показывают, что никотин играет противовоспалительную роль, которая опосредована холинергическим путем [49].

Механизмы воздействия АФК заключаются в повреждении эндотелиальных клеток (снижении биодоступности NO и истощении эндогенных анти-

На этом основаны гипервазопрессинемические модели стенокардии и инфаркта миокарда на собаках и крысах (Теплов С. И. Гормональные факторы регуляции. В кн.: Физиология кровообращения. Регуляция кровообращения. Л.: Наука, 1986. С. 94–110; Ikeda J., Matsubara M., Yao K. Effects of benidipine in a rat model for experimental angina. *Yakugaku Zasshi*. 2006; 126 (12): 1377–1381. DOI: 10.1248/yakushi.126.1377), а также нередкое появление вариантной стенокардии у пациентов в клинике гипервазопрессинемического синдрома Пархона (Nishikawa M., Toyoda N., Miyaji M. et al. Variant angina in isolated adrenocorticotropin deficiency, inappropriate vasopressin secretion and Hashimoto's thyroiditis. *Intern Med*. 1998; 37 (4): 398–402. DOI: 10.2169/internalmedicine.37.398) или даже при лечебном применении десмопрессина (Adachi Y., Sakakura K., Akashi N. et al. Coronary Spastic Angina Induced after Oral Desmopressin (DDAVP) Administration. *Intern Med*. 2016; 55 (24): 3603–3606. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.7513). — *Прим. науч. ред.*

оксидантов), воспалении, активации тромбоцитов и липидных нарушениях [50].

К группе ЛОВ относятся карбонильные соединения, такие как формальдегид, ацетальдегид и акролеин. Формальдегид и акролеин вызывают внутриклеточный окислительный стресс и дисфункцию эндотелия, а также изменения сократимости миокарда. Недавнее экспериментальное исследование *in vivo* на культивируемых эндотелиальных клетках показало, что воздействие этих альдегидов увеличивает экспрессию NOX-2, что увеличивает окислительный стресс в тканях сосудов и мозга [37].

Акролеин локализуется совместно с интимальными атеросклеротическими макрофагами, модифицирует аполипопротеин А-1, основной белок липопротеинов высокой плотности, способствует повреждению эндотелия, усиливает тромбообразование (путем активации тромбоцитов и ингибирования антитромбина) и вызывает спазм коронарных сосудов в исследованиях на животных [36].

К потенциально кардиотоксичным металлам в табачном дыме относятся свинец, кадмий и мышьяк, которые способны окислять внутриклеточные белки. Их отложение в сыворотке и стенках аорты способствует повреждению эндотелия [36].

Данные механизмы подтверждаются результатами рандомизированных клинических исследований, которые показали, что эффекты АИДН и традиционных сигарет в отношении оксидативного стресса, антиоксидантного резерва и функции тромбоцитов различны. При этом АИДН в сравнении с традиционными сигаретами демонстрируют меньшие изменения в клинически значимых характеристиках, таких как уровень биодоступности NO; растворимого пептида, производного NOX2; 8-изопростагландина F2-альфа [19, 36].

Также отмечено, что курение сигарет ассоциируется со снижением поток-зависимой вазодилатации брахиальных артерий [58]. Применение витамина С (в качестве антиоксиданта) способствует уменьшению степени вазоконстрикции, вызванной ингаляцией, что в определенной мере подтверждает значительную роль оксидативного стресса в генезе эндотелиальной дисфункции у курильщиков [59]. Доказано, что дисфункция эндотелия у длительно курящих субъектов наибольшим образом проявляется в эпикардиальных артериях, манифестируя как ослабленной поток-зависимой вазодилатацией, так и вазоконстрикцией в ответ на интракоронарное введение ацетилхолина [60]. Отказ от курения может сопровождаться частичным восстановлением функционального статуса эндотелиоцитов. Так, продемонстрировано уменьшение вызванной ацетилхолином коронарной вазоконстрикции у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда и прекративших после этого курить сигареты [61].

### Гладкомышечная гиперреактивность

В отличие от диффузного, фокальный коронарный вазоспазм не может быть объяснен исключительно с позиции генерализованной эндотелиальной дисфункции. Определенное значение в генезе фокального КС имеет гиперконтрактильность ГМК сосудов, что доказано в исследованиях с применением интракоронарной оптической когерентной томографии у пациентов с ВСС. На экспериментальной модели КС у свиней установлено, что только лишь обработанные интерлейкином-1-бета коронарные сегменты демонстрируют гиперконтрактильность, вызванную интракоронарным введением серотонина или гистамина [62]. Молекулярное исследование с использованием той же животной модели позволило выявить активацию сигнальных путей протеинкиназы С и Rho-ассоциированной протеинкиназы, способствующую повышению реактивности ГМК сосудов в обработанных интерлейкином-1-бета коронарных сегментах [63]. Тот факт, что эндотелий-зависимые вазодилатирующие реакции остаются сохранными в этих коронарных сегментах у лабораторных животных, а также у пациентов в местах индуцированного в провокационных тестах вазоспазма, дополнительно подтверждают патогенетическое значение гиперреактивности сосудистых ГМК в развитии КС [64].

Курение сигарет, по-видимому, оказывает умеренное стимулирующее влияние на гиперконтрактильность ГМК, выражающееся как в сниженной чувствительности коронарной артерии к вазодилаторам, так и в повышенной чувствительности к вазопрессорам. Обнаружено, что курение может снизить нитроглицерин-опосредованную (т. е. эндотелий-независимую) дилатацию плечевой артерии человека и, следовательно, уменьшить чувствительность сосудистых ГМК к оксиду азота [16]. Это наблюдение согласуется с данными другого ранее выполненного исследования, показавшего, что у одних и тех же пациентов хроническое курение сигарет ассоциировано с относительно небольшим ухудшением нитроглицерин-опосредованной дилатации эпикардиальных артерий, но при этом с гораздо более выраженным уменьшением эндотелий-зависимой вазодилатации [65]. Обнаружено, что никотин усиливает как опосредованную норадреналином вазоконстрикцию в коже человека, так и сократительную реакцию на эндотелин-1 в коронарных артериях крыс [66]. Основанное на клинических и экспериментальных данных мнение экспертов состоит в том, что табакокурение в большей мере отражается на изменении чувствительности сосудистых ГМК к ряду вазоактивных веществ, способствуя вазоконстрикции, и несколько в меньшей мере сказывается на функциональном состоянии эндотелия [5].

Исследование долгосрочного влияния никотина на показатели эндотелиальной функции у крыс

показало, что длительное воздействие никотина не оказывает серьезного прямого влияния на эндотелиальную вазодилататорную реакцию и не изменяет экспрессию белков ферментов NOS или NOX. Эндотелий-зависимая релаксация на ацетилхолин усиливалась в зависимости от дозы, в то время как не наблюдалось изменений эндотелий-независимой релаксации на нитропруссид натрия и экспрессию белков в грудной аорте крыс [67].

#### **Генетическая предрасположенность и модулирующее влияние табакокурения**

За последние два десятилетия действительно достигнут значительный прогресс в расшифровке генетики КС [68]. Одним из наиболее известных генетических вариантов, связанных с КС, считается T786C — вариант гена синтазы оксида азота (eNOS), который, как показано *in vitro*, ассоциируется со сниженной активностью eNOS [69, 70], таким образом подтверждая, что дефицит NO является критическим фактором КС. В этом же аспекте отмечены C242T — вариант гена NADH/NADPH оксидазы 22 рнох (также известный как ген альфа-цепи цитохрома В-245, или CYBA) у мужчин (ассоциирован с уменьшением продукции супероксида и, следовательно, его антивазоспастического эффекта) и C634G — вариант гена интерлейкина-6 у женщин [62]. Эти генные полиморфизмы указывают на гендерспецифические особенности влияния оксидативного стресса и низкоинтенсивного воспаления на развитие КС.

Ala370Ser — вариант гена Rho GTPase активирующего белка 9 (ARHGAP9) — другой недавно установленный вариант, вовлеченный в патогенез КС, в мышинной модели сопровождался развитием сосудистой инфильтрации гемопозитических клеток (воспаление) и эндотелиальной дисфункции, доказывая, что нарушение внесосудистого компартмента также вносит вклад в КС. Изучение генотипа альдегиддегидрогеназы 2 (ALDH2) — ALDH2\*2, лежащего в основе алкогольного флеш-синдрома у жителей Восточной Азии, показало его участие в развитии КС, что позволило интерпретировать установленное некоторыми авторами превосходство частоты встречаемости ВСС у азиатов относительно европеоидов [71, 72]. По сравнению с генетическими предпосылками, курение — намного более устойчивый фактор риска коронарного вазоспазма [62, 69].

Действительно, некоторые генетические особенности, ассоциированные с КС (в частности, отражающие экспрессию альдегиддегидрогеназы 2 и Rho-ассоциированной протеинкиназы 2), идентифицированы именно у азиатов [72]. Вместе с тем полиморфизмы генов, касающиеся эндотелиальной NO-синтазы, сигнальных путей эндотелина 1, были обнаружены у пациентов с КС независимо от их принадлежности к азиатской и европеоидной расам [73].

Как оказалось, курение оказывает влияние на реализацию генетических предпосылок к КС, вызывая значительные взаимодействия между генами и окружающей средой. Например, курение может вызвать активацию оксидативного стресса в эндотелиальных клетках и привести к дефициту оксида азота, потенцируя ухудшение течения стенокардии у пациентов, имеющих один или несколько патологических полиморфизмов в генах *eNOS*, *CYBA*, *ALDH2*. Это происходит потому, что продукты реакций, индуцируемых названными генами, участвуют в образовании реактивных форм кислорода и метаболизме токсических альдегидов сигаретного дыма.

Курение также вызывает прирост в крови уровня воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-1-бета, интерлейкин-6, способствуя прогрессированию ВСС у пациентов с вариантами генных полиморфизмов, связанных с цитокинами (интерлейкин-6) или их потенциальными клеточными мишенями (ARHGAP9). Фактически воспалительные цитокины стимулируют образование реактивных форм кислорода и развитие эндотелиальной дисфункции в животных моделях никотин-индуцированной васкулопатии [74]. Курильщики имеют переменную предрасположенность к ВСС, однако степень этой предрасположенности может в значительной мере зависеть от их генетических особенностей [75].

Курение сигарет связано с нарушением механизмов репарации, необходимых для гомеостаза эндотелия сосудов. Установлено, что воздействие традиционных сигарет снижало жизнеспособность эндотелиальных клеток и способность к заживлению ран посредством пути PI3K/AKT/eNOS(NOS3), в то время как АИДН и чистый никотин показали меньшее снижение или его отсутствие [76, 77].

#### **Парадоксальное влияние курения на течение вазоспастической терапии**

Курение служит сильным триггером КС, однако в литературе приведено описание клинических случаев, в которых ВСС развивалась после прекращения курения. Впервые такой феномен описан у женщины-курильщицы среднего возраста, которая, прекратив курить сигареты, через неделю стала испытывать приступы спонтанной стенокардии покоя. Коронарный вазоспазм у этой пациентки был подтвержден ангиографически, одновременно с этим манометрически был объективизирован и спазм пищевода [78]. Авторы высказали предположение о том, что в данном конкретном случае никотин оказывал антагонистические по отношению к ацетилхолину эффекты, направленные на предотвращение сопутствующих друг другу коронарного и эзофагоспазма. Это умозаключение сделано на основе представлений, согласно которым аце-



тилахолин является главным нейротрансмиттером парасимпатического звена вегетативной нервной системы, иннервирующего и коронарные артерии, и ЖКТ пищевода. По мнению исследователей, никотин имеет точку приложения на уровне постганглионарных нервных окончаний, содержащих скорее никотиновые, а не мускариновые ацетилхолиновые рецепторы. На фоне назначения этой пациентке блокаторов кальциевых каналов рецидивы ВСС прекратились.

Недавно также описан случай тяжелой ВСС, манифестировавшей у мужчины среднего возраста с множественными известными генетическими полиморфизмами, предрасполагающими к КС. Мужчина отказался от продолжения курения сигарет из-за перенесенного инфаркта миокарда [75]. Стенокардия у этого пациента оказалась резистентной по отношению к любой медикаментозной терапии, поэтому для облегчения симптомов была проведена аутотрансплантация сердца с полной денервацией. Однако через девять месяцев стенокардия возобновилась вследствие вегетативной реиннервации, и парадокс заключался в том, что контролировать ее удавалось не с помощью антиангинальных средств, а только с помощью никотиновых пластырей и курения сигар. Авторы этого наблюдения предположили, что никотин мог способствовать облегчению симптомов за счет противодействия парасимпатической гиперактивности как провайдера КС. Кроме того, поскольку в трансплантированном сердце по определению происходит переключение с бета-1- на бета-2-адренорецепторы, было высказано суждение о том, что никотин может минимизировать эпикардальный вазоспазм за счет увеличения высвобождения адреналина, способствующего бета-2-опосредованной коронарной вазодилатации [75].

Несмотря на то что механизмы, лежащие в основе так называемого парадокса курения, остаются в основном умозрительными, приведенные в литературе клинические случаи подчеркивают сложную взаимосвязь между курением и коронарным вазоспазмом, на которую могут влиять специфические для пациента факторы (например, одновременно возникающий диффузный спазм пищевода, трансплантация сердца и генетическая предрасположенность). Дальнейшие исследования, направленные на оценку того, как эти специфические для каждого конкретного пациента факторы взаимодействуют с курением, могут расширить представления о более эффективных стратегиях лечения резистентных случаев КС.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

КС может возникать как при наличии, так и при отсутствии атеросклероза эпикардальных арте-

рий. Вместе с тем КС в большей мере ассоциирован с развитием стенокардии или ишемии у лиц с неструктурными изменениями коронарного русла или вовсе неизменными коронарными артериями [4]. У большинства пациентов КС манифестирует стенокардией в покое (чаще в ранние утренние часы), однако симптомы преходящей ишемии могут быть связанными и с резко выраженной физической активностью (например, после бега) [79]. Отметим, что при КС боль (или дискомфорт) в грудной клетке, как правило, имеет пролонгированный характер, в части случаев сопровождаясь аритмиями, холодным потом, тошнотой, рвотой и даже обмороком. Различия в клинических проявлениях и характеристиках пациентов имеют значение в том числе с точки зрения дифференциации эпикардального или микрососудистого КС. Так, первый ассоциирован преимущественно с мужским полом и развитием инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА), а второй — преимущественно с женским полом, сопровождаясь стенокардией напряжения и покоя и диастолической дисфункцией левого желудочка [80].

Известно, что ВСС чаще всего манифестирует в ночные или ранние утренние часы. Точный механизм циркадных изменений симптомов еще предстоит выяснить, хотя считается, что значительную роль играет преимущественно ночная активность парасимпатического звена вегетативной нервной системы [81]. Кроме того, предполагаемое значение имеют циркадные вариации многочисленных гормонов, включая катехоламины, кортизол, вазопрессин, мелатонин, гормон роста и инсулин, а также вариации синтеза воспалительных цитокинов, например фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-1 [2]. В понимании КС-обусловленных клинических проявлений следует учитывать и редко встречающийся синдром Коуниса, также известный как «аллергическая стенокардия». Синдром Коуниса представляет собой атипичную форму ВСС. Он характеризуется одновременным возникновением коронарного спазма и реакцией гиперчувствительности [82]. Патогенез синдрома Коуниса состоит в высвобождении воспалительных цитокинов посредством активации тучных клеток в условиях специфического воздействия факторов окружающей среды или лекарств. Быстрое распознавание этого состояния важно, поскольку специфичность лежащего в его основе механизма требует особого подхода к лечению [83].

### ДИАГНОСТИКА

Как уже было отмечено, диагноз КС основывается на трех соображениях: (1) типичной клинической картине, (2) признаках транзиторной ишемии на ЭКГ во время приступа стенокардии и (3) демон-

страции спонтанного или спровоцированного коронарного вазоспазма при ангиографии [7]. В настоящее время не существует абсолютно надежного метода неинвазивной диагностики вазоспазма коронарных артерий. С клинической точки зрения рецидивирующая ангинозная боль в покое позволяет заподозрить КС. В таких случаях рекомендуется документировать ишемические изменения на ЭКГ во время возникновения соответствующих симптомов. Этому могут поспособствовать технологии мобильных устройств, позволяющие пациентам самостоятельно в амбулаторных условиях записывать ЭКГ в 12 отведениях. Выявление признаков ишемии миокарда (или подозрение на ишемию) служит аргументом в пользу более тщательного обследования, уточнения состояния коронарного русла и локализации вазоспастических изменений [84].

Электрокардиографические данные могут оказаться неубедительными при дебютной форме ВСС или незначительно выраженном КС. Напротив, тяжелый спазм крупной эпикардиальной артерии, как правило, сопровождается транзиторными ишемическими изменениями в отведениях, отражающих зону вовлеченного миокарда. ЭКГ-картина, обусловленная КС, достаточно вариабельна вопреки традиционным представлениям о монофазном подъеме сегмента ST, сопровождающем приступ ВСС. По данным современных авторов, КС может сопровождаться появлением высоких симметричных зубцов Т, элевации сегмента ST  $\geq 0,1$  mV, депрессии сегмента ST  $\geq 0,1$  mV, отрицательных U-волн, исчезновением зубца S, проминированием (своеобразной рельефности) зубца R [2].

Более чем у половины пациентов с фокальным проксимальным КС наблюдается формирование высоких остроконечных симметричных зубцов Т, а если спазм затягивается, то развивается прогрессирующая элевация сегмента ST с реципрокной депрессией конечной части желудочкового комплекса в соответствующих отведениях [2, 85]. Такие ЭКГ-изменения указывают на тотальную либо субтотальную окклюзию, в то время как первично возникающая депрессия сегмента ST свидетельствует о субэндокардиальной ишемии. По некоторым данным, большинство пациентов имеют нормальную ЭКГ вне приступа коронарного вазоспазма, а при развитии такового значительный подъем сегмента ST наблюдается в 64 % случаев, при этом первичная (нереципрокная) депрессия сегмента ST наличествует в 17 % случаев. У одного и того же пациента ЭКГ-нарушения в период КС могут быть весьма динамичны и вариабельны по своей сущности. Так, во время приступа ВСС описано развитие желудочковых (экстрасистолии, тахикардии, фибрилляции), суправентрикулярных (экстрасистолии, фибрилляции или трепетания предсердий) аритмий, атриоventрикулярной блокады, асистолии [85]. Имеются

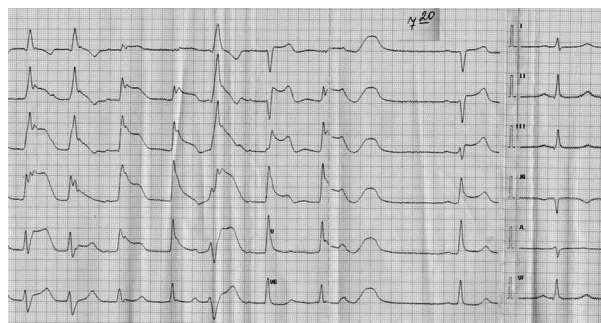


Рис. 1. ЭКГ-картина коронарного вазоспазма у пациента Е., 56 лет. Отчетливо виден транзиторный монофазный подъем сегмента ST в стандартных и усиленных отведениях на фоне развития пароксизма фибрилляции предсердий. В конечной части ЭКГ-записи зафиксированы исчезновение трансмуральной ишемии и восстановление синусового ритма на фоне ургентного назначения нитроглицерина и нифедипина

описания у части пациентов выраженной дисперсии скорректированного интервала QT в состоянии покоя и при этом высокой предрасположенности к желудочковым аритмиям в период коронарного вазоспазма [86]. На рис. 1 приведены ЭКГ-изменения, спонтанно возникшие во время приступа ВСС у пациента Е., 56 лет, после выкуривания сигареты в утренние часы.

Международная группа по изучению коронарных вазомоторных расстройств (COVADIS) и японское общество кровообращения (JCS) представили рекомендации по применению интервенционных провокационных тестов в интересах выявления КС [7, 8]. Наиболее важные положения этих рекомендаций приведены в таблице 3.

Инвазивные фармакологические провокационные тесты в настоящее время считаются золотым стандартом. Подчеркивается превосходство интракоронарного введения ацетилхолина и эргоновина (эргометрина) над другими агентами в интересах диагностики КС. Существует несколько различных протоколов. В целом рекомендации JCS и рабочей группы COVADIS приобрели наибольшую популярность, хотя очевидна потребность в едином, основанном на доказательствах протоколе [7, 8]. Все провокационные фармакологические тесты следует проводить утром, и пациенты просят прекратить прием лекарств (включая блокаторы кальциевых каналов (БКК), бета-блокаторы, нитраты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / блокаторы рецепторов ангиотензина (АПФ/БРА) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов), а также кофеин-содержащих напитков, в идеале за 48 ч. до процедуры [4].

Ацетилхолин является вазоактивным веществом, вызывающим спазм сосудов через холинергические рецепторы на гладкомышечных клетках сосудов. Здоровый эндотелий реагирует на ацетилхолин расширением сосудов посредством высво-

Максимальные показания и противопоказания к провокационным интракоронарным тестам на вазоспазм

Группа COVADIS, 2017	Общество JCS, 2014
<p>Класс I</p> <p>Подозрение на ВСС в анамнезе без документально подтвержденных спонтанных эпизодов, особенно если имели место:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— острый коронарный синдром без значимых изменений в коронарных артериях;</li> <li>— необъяснимая остановка сердца;</li> <li>— необъяснимое синкопальное состояние, которому предшествовала боль в грудной клетке;</li> <li>— рецидивирующая стенокардия в покое после ангиографически успешного ЧКВ</li> </ul>	<p>Класс I</p> <p>Основанное на симптомах подозрение на ВСС у пациентов с недиагностированным до этого коронарным спазмом при неинвазивной оценке</p>
<p>Класс III</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— текущий острый коронарный синдром;</li> <li>— тяжелая фиксированная многососудистая ИБС с поражением главного ствола левой коронарной артерии;</li> <li>— тяжелая дисфункция миокарда;</li> <li>— пациенты без каких-либо симптомов, указывающих на ВСС</li> </ul>	<p>Класс III</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— ургентная коронарная ангиография в связи с острым коронарным синдромом;</li> <li>— потенциально высокий риск жизнеугрожающих осложнений, индуцированных коронарным спазмом (у пациентов с обструктивным поражением главного ствола левой коронарной артерии или многососудистым обструктивным поражением коронарных артерий);</li> <li>— тяжелая кардиальная дисфункция или ХСН;</li> <li>— пациенты без каких-либо симптомов, указывающих на ВСС</li> </ul>

бождения оксида азота, в то время как дисфункциональный эндотелий не может высвобождать достаточное количество NO, чтобы противодействовать стимулированным мускариновым рецепторам, что приводит к вазоконстрикции [87].

С практической точки зрения провокационный тест с ацетилхолином выполняется с помощью диагностического катетера и непрерывной визуализацией ЭКГ в 12 отведениях. В течение длительного времени клиницисты были сфокусированы только на эпикардиальном КС. Однако, как отмечалось выше, вазоспазм может возникнуть исключительно на уровне микроциркуляторного русла (рис. 2) или в комбинации с эпикардиальным КС. Инвазивный провокационный тест позволяет провести диагностику коронарного вазоспазма и уточнить его топичу. Визуализирующие технологии (магнитно-резонансная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и некоторые другие) также могут применяться в интересах верификации микроваскулярного КС.

Большинство протоколов предполагают режим постепенного дозирования с инициацией тестирования в левой коронарной артерии (ЛКА). Возрастающие дозы ацетилхолина (обычно начиная с 2 мкг и до 200 мкг для ЛКА и до 80 мкг для правой коронарной артерии — ПКА) вводят в коронарное русло, чтобы установить индивидуальный порог пациента и избежать осложнений. Время введения ацетилхолина во время провокационного тестирования варьирует от 20-секундной инъекции до трехминутной инфузии [8, 88]. Несмотря на незна-

чительное увеличение общего времени процедуры, установка временного электрокардиостимулятора во время провокационного тестирования рекомендуется большинством международных групп при тестировании ПКА [88]. Показано, что у женщин по сравнению с мужчинами КС развивается при меньших дозах ацетилхолина [89]. Во время теста с ацетилхолином необходим тщательный мониторинг ЭКГ и симптомов пациента. Более того, коронарная ангиография должна производиться после каждого

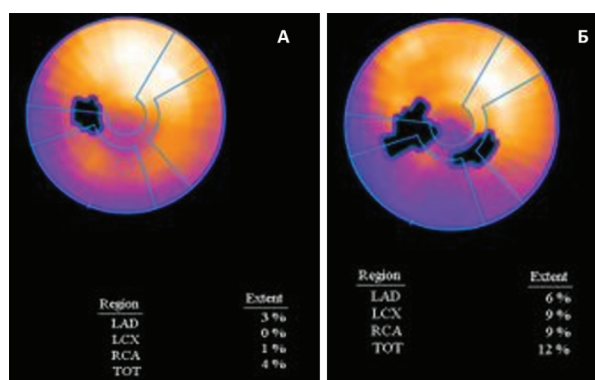


Рис. 2. ОФЭКТ миокарда с технецием-99 у пациента Ш., 65 лет, с ангиографически неизменными эпикардиальными артериями. На фрагменте А виден незначительный дефект перфузии в бассейне ПМЖВ ЛКА. На фрагменте Б определяется расширение имеющегося дефекта перфузии и появление небольшого дефекта перфузии в бассейнах правой коронарной и огибающей артерий на фоне внутривенного введения аденозин-трифосфата. Выявленные изменения указывают на переходящие (спастические) изменения микроциркуляторного русла

введения очередной повышающейся дозы ацетилхолина. При документальном подтверждении КС введение ацетилхолина прекращают и интراكоронарно выполняют инъекцию нитроглицерина для разрешения вазоспазма. В некоторых случаях требуется повторная инъекция нитроглицерина. При затяжном КС следует рассмотреть внутривенное введение атропина — прямого антагониста ацетилхолина.

Другим провокационным агентом является эргоновин. Это вазоактивное вещество, которое в основном действует через серотонинергические рецепторы в ГМК сосудов, что приводит к вазоконстрикции [90]. Некогда популярное внутривенное введение эргоновина в редких случаях приводило к многососудистому КС, рефрактерному к сублингвальному приему или внутривенному введению нитроглицерина и другим осложнениям [91]. Опасения по поводу безопасности, обусловленные сообщениями о трех случаях смерти, вызванных желудочковыми аритмиями, привели к появлению методики интراكоронарного введения эргоновина [92]. Как и в случае с ацетилхолином, тестовые дозы эргоновина варьируют между левой и правой коронарными артериями, с максимальными дозами 80 мкг и 60 мкг соответственно [93]. Большинство протоколов следуют режиму постепенного дозирования начиная с минимальной дозы 10–20 мкг для любой коронарной артерии. В течение последнего десятилетия продолжительность инфузии эргоновина сократилась с 240 до 60 с [93]. О диагностической ценности эргоновина в определенной мере свидетельствуют результаты исследования, в котором авторы, выполнив у 14 012 пациентов внутривенное введение эргоновина в сочетании с эхокардиографией, обнаружили, что у 15,3 % пациентов имелся КС, проявлявшийся изменениями ЭКГ и/или обратимыми регионарными нарушениями движения стенок левого желудочка [94].

В мировой практике ацетилхолин используется более широко, чем эргоновин. Преимуществом ацетилхолина является быстрое начало действия и обратимость, но использование эргоновина, по видимому, ассоциируется с меньшей частотой аритмий [95]. На выбор также могут влиять пол (ацетилхолин предпочтительнее у женщин) и возраст (эргоновин предпочтительнее у более молодых пациентов) [95]. И все же решающую роль играют квалификация и опыт врачей-интервенционистов.

В ряде поздних исследований подтверждена не только польза, но и достаточная безопасность провокационных тестов в отношении КС, что способствовало расширению их применения в реальной клинической практике [96]. При выполнении провокационных тестов следует учитывать, что, возмож-

но, существуют определенные расовые различия в ангиографической картине КС. По данным одного из наблюдений, опубликованных в 1990-е годы, у японских пациентов чаще наблюдался диффузный или многососудистый вазоспазм, в то время как у представителей европеоидной расы чаще регистрировался фокальный вазоспазм [7]. Некардиальными противопоказаниями к выполнению интراكоронарного провокационного тестирования являются почечная недостаточность (креатинин >2,0 мг/дл), а также некомпенсированная бронхиальная астма (применительно к ацетилхолину).

Ранее были предложены некоторые неинвазивные методики для подтверждения КС, в частности ЭКГ и эхокардиография в сочетании с гипервентиляцией (25 дыхательных движений в течение до 6 минут), холодной пробой [94], которые показали низкую диагностическую ценность. Поскольку КС может быть спровоцирован физической нагрузкой, применение соответствующих функциональных тестов для документации КС также возможно, однако доля таких пациентов среди лиц с вазоспазмом неизвестна [97].

Интراكоронарная визуализация с использованием внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) или оптической когерентной томографии (ОКТ) пока имеют ограниченное значение в диагностике КС. ВСУЗИ может определить состав бляшек и гиперплазию интимы в месте фокального спазма коронарной артерии при отсутствии ангиографически выраженного поражения коронарного русла [98]. В то же время ОКТ может точно очертить структурные изменения в спастических коронарных артериях. Характерные ОКТ-аномалии у таких больных включают наличие бугорка интимы и утолщения меди во время спазма. Эти нарушения исчезают после введения нитроглицерина [99].

Несколько исследований показали взаимосвязь спастических изменений крупных коронарных артерий с С-реактивным белком, растворимым лигандом CD40, цистатином С, активностью Rho-ассоциированной протеинкиназы в циркулирующих лейкоцитах, а также микроваскулярного КС с серотонином [100]. На текущем этапе наиболее точным, но относительно малодоступным биомаркером КС считается повышенная активность Rho-ассоциированной протеинкиназы. Поэтому тесты, направленные на провокацию внутрикоронарного спазма, продолжают оставаться золотым стандартом подтверждения этой формы ИБС. Особенности проведения различных провокационных тестов ранее описаны в других источниках [4, 17]. Недавно были разработаны комплексные протоколы для инвазивной оценки коронарной вазомоторной функции с использованием проводников — датчиков потока и давления, внутрикоронарного введения ацетилхолина и аденозина [4].

## ВОЗНИКНОВЕНИЕ КОРОНАРНОГО СПАЗМА В ОСОБЫХ УСЛОВИЯХ

### Вазоспазм у пациентов с ИМБОКА

Инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий представляет собой гетерогенную нозологию с вариабельной дефиницией. Недавний официальный отчет Американской ассоциации сердца сузил понятие ИМБОКА до механизмов, связанных с истинной ишемией, включая пациентов с подтвержденным при магнитно-резонансной томографии инфарктом миокарда, разрывом бляшки или интракоронарным тромбозом, диссекцией коронарной артерии, подтвержденной ангиографически, а также у пациентов, у которых функциональная оценка коронарного русла выявляет вазоспазм [101]. В качестве рабочего диагноза ИМБОКА может также фигурировать у больных, у которых в конечном итоге будет верифицирован синдром такоцубо или миокардит [101]. В ряде случаев КС может оказаться нераспознанным, поскольку соответствующее тестирование не было выполнено из-за нехватки времени, недостатка опыта или исходного отдания предпочтения другой диагностической концепции (например, миокардиту) [102].

По некоторым данным, применение провокационных тестов для верификации вазоспазма у больных ИМБОКА оказалось достаточно безопасным, продемонстрировав высокую распространенность такого сочетания (до 50 % случаев ИМБОКА протекает с КС) [80, 103]. Результаты провокационного тестинга также имеют прогностическое значение.

Недавнее исследование установило своеобразный патофизиологический перекрест КС, мышечных мостиков и ИМБОКА, позволив предположить, что КС может быть механизмом и стенокардии, и ИМБОКА у пациентов с мышечными мостиками [17]. В этом исследовании также обнаружено, что пациенты с КС и мышечными мостиками имели наибольший риск кардиальных событий и прогрессирования стенокардии [17]. По мнению экспертов, интракоронарный тест с ацетилхолином должен рассматриваться как часть комплексного обследования пациентов с ИМБОКА, после того как диагностический поиск позволит исключить такие синдромосходные заболевания, как кардиомиопатия такоцубо и миокардит [104].

### Вазоспазм у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство

Стенты первого поколения с лекарственным покрытием способны индуцировать парадоксальную вазоконстрикцию при физических нагрузках, возникающую в перистентовой области [105]. Более современные стенты, по-видимому, не вызывают вазоконстрикцию эпикадиальных артерий, однако могут ассоциироваться с микрососудистым спаз-

мом [106]. Вместе с тем у таких больных невозможно надежно дифференцировать нативные функциональные нарушения коронарных артерий, имевшиеся до вмешательства, и вазоспазм вследствие имплантации стента, поскольку ни в одном из исследований не проводилась оценка на предрасположенность к КС до вмешательства. Данный аспект побуждает изучать функциональное состояние коронарных артерий до реваскуляризации, поскольку персистирующая стенокардия, несмотря на успешное стентирование коронарной артерии, может отражать наличие нативной предрасположенности к вазоспазму [107]. Коронарный вазоспазм удастся документировать посредством соответствующих провокационных тестов ориентировочно у двух третей постстентированных больных с сохраняющейся симптоматикой. Это позволяет предположить, что функциональные нарушения могли существовать до интервенционного вмешательства и вообще служить лидирующей причиной стенокардии и ишемии.

Недавно завершившиеся исследования ORBITA и ISCHEMIA показали, что почти у 50 % пациентов с хронической ИБС через три месяца после чрескожных коронарных вмешательств наблюдается персистенция стенокардии [18]. Доказано, что КС часто возникает на фоне имеющегося атеросклеротического стеноза (КС ассоциирован с растущей бляшкой, особенно в месте перехода нормальной стенки артерии в пораженную часть) (рис. 3). Необходимы крупные исследования по изучению предрасположенности к вазоспазму у пациентов с уже существующим коронарным атеросклерозом, планируемым на чрескожное коронарное вмешательство. Тестирование на КС перед интервенционным вмешательством в целом представляется безопасным, особенно для пациента с умеренным атеро-

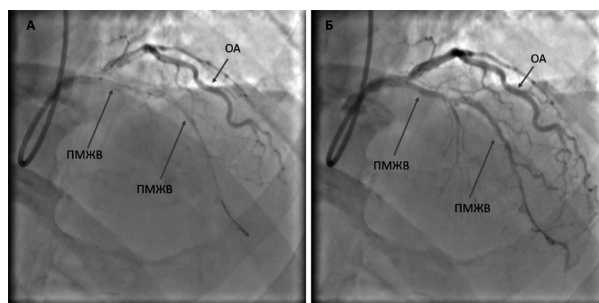


Рис. 3. Коронарная ангиография у пациента А., 87 лет. На фрагменте А отчетливо виден спазм атеросклеротически измененной ПМЖВ ЛКА, возникший в ответ на преддилатацию области стеноза в проксимальной трети ПМЖВ. Спазму ПМЖВ сопутствует обеднение сосудистой сети данного бассейна. На фрагменте Б продемонстрировано разрешение спазма ПМЖВ на фоне интракоронарного введения изосорбида динитрата. Здесь же визуализируется умеренная дилатация не только артерий бассейна ПМЖВ, но и огибающей артерии (ОА)

склерозом [18]. Многим больным, у которых гемодинамически значимый атеросклероз сочетается с вазоспастическим компонентом, требуется нечто большее, чем просто стент или шунт, поскольку в случае подтверждения сопутствующих функциональных нарушений может быть назначена индивидуальная антивазоспастическая терапия, способная уменьшить симптоматику и улучшить качество жизни.

### **Миокардит и другие воспалительные расстройства**

Одним из частых клинических сценариев при миокардите (особенно у мужчин молодого возраста) считается инфарктоподобная симптоматика в сочетании с повышением уровня тропонина в крови. В крупных сериях пациентов с гистологически доказанным миокардитом, вызванным парвовирусом В19, у которых загрудинная боль была лидирующим симптомом, положительный тест с ацетилхолином на вазоспазм наблюдался в большинстве случаев. Это свидетельствовало о том, что симптоматика, имитировавшая инфаркт миокарда, действительно имела коронарное происхождение. В подобных случаях вирус-индуцированный коронарит (эндотелиит) служит основным фактором патогенеза коронарного вазоспазма [18].

Воспалительный процесс в коронарной адвентиции также может спровоцировать вазоспазм. На современном этапе периваскулярное воспаление реально обнаружить с помощью неинвазивных методов визуализации, таких как позитронная эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой и кардиальная компьютерная томография. Так, поглощение 18F-фтордезоксиглюкозы периваскулярной жировой тканью, окружающей переднюю межжелудочковую коронарную ветвь (ПМЖВ) левой коронарной артерии (ЛКА), оказалось более интенсивным у пациентов с ацетилхолин-индуцированным диффузным спазмом этой артерии по сравнению с пациентами, имевшими отрицательный тест с ацетилхолином. Коронарная болезнь сердца — главная причина летальности среди пациентов с системными воспалительными заболеваниями, способствующими увеличению темпа прогрессирования коронарного атеросклероза. В этой субпопуляции пациентов персистирующее системное воспаление также ассоциируется с повышенным риском КС, о чем свидетельствуют единичные публикации [18].

### **ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА**

Некоторые общие меры считаются полезными у пациентов с КС. Текущие рекомендации указывают на важность контроля кардиоваскулярных факторов риска и модификации образа жизни (отказ от

курения (!), поддержание регулярной физической активности, избегание психоэмоционального стресса) [84].

Прекращение курения остается наиболее важным вмешательством у лиц — обладателей этой пагубной привычки. Установлено, что пациенты, продолжающие курить, чаще испытывают рецидивы ВСС по сравнению с теми, кто прекратил курение [108]. Одновременный отказ от алкоголя имеет особое значение для тех субъектов, которые являются обладателями варианта генотипа ALDH2\*2\* (реализующего так называемую флеш-реакцию на алкоголь), ассоциируемого с замедлением метаболизма вредных альдегидов, образующихся при горении табака и расщеплении алкоголя [71]. Безусловно, следует также избегать употребления других субстанций — известных триггеров КС (кокаин, метамфетамин, марихуана) [109].

В последние годы наметился определенный тренд к увеличению применения АИДН и лекарственных подходов, направленных на исчезновение никотиновой зависимости. По сравнению с плацебо и лекарственными препаратами, приводящими к устранению привычки курить (варениклин и бупропион), никотин-заместительная терапия (никотиновые жевательные резинки, назальные спреи, ингаляторы и таблетки для рассасывания) не сопровождается увеличением риска серьезных сердечно-сосудистых событий [33]. Относительно традиционных сигарет никотин-заместительная терапия считается более безопасной, поскольку содержит меньше никотина и не включает других кардиотоксичных веществ (например, угарного газа, окисляющих газов и полициклических ароматических углеводородов), которые могут способствовать повышенному риску сердечно-сосудистых событий [33].

В качестве промежуточной стратегии на этапе полного отказа от курения традиционных сигарет в интересах меньшего воздействия на организм человека никотина могут использоваться АИДН. Влияние последних также нельзя считать абсолютно безопасным. Вместе с тем современные метаанализы, оценивающие результаты рандомизированных клинических, наблюдательных и экспериментальных исследований свидетельствуют о меньшем влиянии на состояние сосудистой артериальной стенки (по показателям оксидативного стресса, воспаления, дисфункции эндотелия и сосудистой жесткости), менее выраженном симпато-активирующем действии при использовании электронных систем нагревания табака по сравнению с традиционным курением сигарет [30, 110]. В связи с новыми данными необходимо обновление существующих клинических рекомендаций с учетом научного подхода по снижению вреда и наличию менее вредных альтернатив.

У курильщиков, у которых развивается рефрактерный к медикаментозной терапии КС исключительно после прекращения курения, следует признать возможность «парадокса курения» при условии исключения всех других потенциальных причин ВСС. Если действительно такой парадоксальный вариант представляется наиболее вероятным, то для облегчения симптомов может быть рассмотрена никотин-заместительная терапия, которая влечет за собой меньшие кардиоваскулярные риски, нежели возобновление курения [111].

Поскольку некоторые лекарственные препараты могут провоцировать вазоспазм, их необходимо избегать у соответствующих пациентов. Так, неселективные бета-блокаторы способны усугублять КС за счет блокады опосредованной бета2-адренорецепторами вазодилатации и обнажения тем самым опосредованных альфа1-адренорецепторами вазоконстрикторных эффектов. Суматриптан, агонист рецепторов серотонина, противопоказан лицам с ВСС ввиду его способности прямо провоцировать коронарный вазоспазм [112]. Аспирин, являющийся ингибитором синтеза простагландина, в высоких дозах может усиливать проявления КС, и поэтому его следует заменить аналогичным препаратом с другим механизмом действия или использовать в малых дозах с осторожностью у больных с ВСС [113].

Сублингвальное назначение нитроглицерина или изосорбида динитрата остается лучшим вариантом купирования острых приступов КС. Долгосрочная терапия первой линии для профилактики КС, локализуемого в эпикардиальных артериях или в микроциркуляторном русле, состоит из блокаторов кальциевых каналов или антагонистов кальция (АК) и нитратов пролонгированного действия [84].

Блокаторы кальциевых каналов действуют посредством подавления кальциевого тока внутри сосудистых ГМК, что приводит к ослаблению вазоконстрикции и усилению вазодилатации за счет стимуляции продукции оксида азота. В арсенале практической медицины находится значительное количество препаратов данного класса. Имеются данные нерандомизированных исследований о пользе антагонистов кальция для профилактики и лечения коронарного вазоспазма. Показано, что недигидропиридиновые БКК (в частности, верапамил и особенно дилтиазем) оказывают более мощный эффект по сравнению с дигидропиридиновыми препаратами. Метаанализ нескольких обсервационных исследований установил преимущество бенидипина относительно других БКК [114]. Превосходство АК над нитратами представляется спорным, поскольку доказательная база остается достаточно скудной. Польза терапии длительно действующими нитратами ставится под сомнение, учитывая, что регулярное их назначение может привести к увеличению образования реактивных форм кислорода, эндотелиаль-

ной дисфункции и развитию толерантности к ним [115].

У пациентов с КС, получавших терапию БКК, добавление нитратов не приводило к снижению риска смерти от любых причин, инфаркта миокарда, реваскуляризации и повторной коронарной ангиографии. Сообщается о синергизме антивазоспастического действия при комбинировании дигидропиридинового и недигидропиридинового БКК, что выражается в уменьшении тяжести симптоматики. Вместе с тем нет данных о прогностическом значении такой комбинации [18].

Применение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы также может быть полезным, поскольку имеются доказательства относительного снижения частоты встречаемости кардиоваскулярных событий при наблюдении в течение пяти лет за пациентами с эпикардиальным вазоспазмом [116]. Результаты нескольких исследований позволили предположить пользу терапии статинами у пациентов с КС без значимых органических стенозов коронарных артерий с учетом имеющегося у препаратов этого класса свойства улучшать эндотелиальную функцию [117]. Действительно, благодаря плейотропным эффектам статины способны усиливать NO-активность, снижать гиперативность ГМК, ослаблять сосудистое воспаление. Влияние статинов на смертность у пациентов с ВСС пока остается предметом дискуссий.

В целом известно, что неселективные бета-блокаторы могут усилить предрасположенность к КС. Вместе с тем сообщается о том, что высоко селективный бета1-блокатор небиволол оказал благоприятный эффект на течение ВСС [118].

Определенные антивазоспастические свойства описаны у ранолазина, молсидомина, никорандила, пиоглитазона, антагониста рецепторов эндотелина (бозентана), стимулятора растворимого гуанилатциклазы (риоцигуата), поэтому их следует задействовать в качестве препаратов второй линии, если удовлетворительный контроль симптомов не достигается средствами первой линии [18]. С учетом многообещающего эффекта интракоронарного назначения ингибитора Rho-ассоциированной протеинкиназы фасудила, полученного в пилотных исследованиях, в настоящее время активно разрабатываются пероральные формы этого препарата. В будущих клинических исследованиях следует учитывать топику КС (фокального или диффузного, эпикардиального или микрососудистого) чтобы развивать селективные лечебные подходы при этой патологии [18].

Рефрактерные к традиционному лечению формы ВСС указывают на возможность генетической предрасположенности к КС, а следовательно, на наличие специфических механизмов коронарного вазоспазма, которые потенциально можно учесть при назначении таргетной терапии, активно разра-

батываемой в настоящее время. Основанная на генетических особенностях персонифицированная терапия, пока недоступная в реальной клинической практике, в перспективе может оказаться эффективной при некоторых формах КС [5].

При наличии фармакорезистентности у пациентов с гемодинамически незначимым атеросклерозом коронарной артерии и основания полагать, что эта бляшка служит триггером локального КС, целесообразно рассмотреть чрескожную коронарную интервенцию. Блокада левого звездчатого ганглия также может применяться для временного регресса клинической картины ВСС, и если в конкретном случае таковая оказывается действительно эффективной, то для закрепления эффекта в последующем выполняется двусторонняя торакоскопическая симпатэктомия [119]. В очень редких случаях для устранения тяжелого рефрактерного к медикаментозному лечению КС применяется аутотрансплантация сердца, однако развивающаяся в последующем вегетативная реиннервация (варьирующая по темпам от пациента к пациенту) снижает эффективность этого метода лечения [75].

### ПРОГНОЗ

Вазоспастическая стенокардия у пациентов без обструкции эпикардального коронарного русла значительно ухудшает качество жизни, в меньшей степени отражаясь на ее продолжительности. Вместе с тем показано, что пациенты с развитием КС в ответ на введение провокационного агента характеризуются более высокой частотой общей летальности по сравнению с лицами с отрицательным результатом теста (32,4 vs 4,7 %) в течение трехлетнего наблюдения [80]. В исследованиях, изучавших прогноз у пациентов с КС, получены противоречивые результаты, которые могут быть обусловлены различиями в дизайне и изучаемых популяциях (или субпопуляциях). Основные доступные данные получены в группах лиц со стенокардией без обструктивных изменений в коронарных артериях. В целом эти исследования продемонстрировали относительно благоприятный прогноз в аспекте общей смертности при наблюдении в течение десяти лет за пациентами, получавшими медикаментозную терапию, при этом ежегодная частота общей и сердечно-сосудистой летальности у них составила 1 и 0,1 % соответственно [120]. Появились доказательства того, что провокационные тесты на вазоспазм у пациентов со стенокардией и инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий могут служить инструментом для риск-стратификации в отношении внезапной сердечной смерти. Существенный вклад в неблагоприятный прогноз у пациентов с КС вносят имеющиеся гемодинамически значимый мультисосудистый коронарный атеро-

склероз, сердечная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз, хронические болезни почек, легких, печени [21].

Сердечно-сосудистая заболеваемость в значительной мере ассоциирована с типом КС. Отмечено, что среди пациентов с фокальным эпикардальным КС риск нефатальных кардиальных событий превышает таковой у лиц с диффузным эпикардальным КС [18]. По данным долговременных обсервационных исследований, пациенты с эпикардальным КС находятся в группе риска по возникновению нефатального инфаркта миокарда и повторных коронарных ангиографий, при этом субъекты с микроваскулярным КС редко достигают твердых конечных точек, хотя испытывают рецидивирующие симптомы заболевания [120]. Примечательно, что ежегодная частота повторных коронароангиографий у больных с эпикардальным КС сопоставима с таковой у пациентов с обструктивной ИБС (2,5 и 3,0 % соответственно) [120]. Сосуществование гемодинамически значимого атеросклероза и вазоспазма в эпикардальных артериях ассоциируется с восьмикратным увеличением частоты больших кардиоваскулярных событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, ургентное ЧКВ, нестабильная стенокардия) [121]. Схематические представления о патогенетической сущности, диагностических и лечебных подходах при КС отражены на рисунке 4.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КС — известная причина стенокардии. В значительной степени изучена патофизиология КС и его прогностическая значимость. Со времени первоначального описания табачной стенокардии, за которой следовала стенокардия Принцметала, а затем и вазоспастическая стенокардия, предприняты значительные усилия для определения взаимосвязи между курением и КС. Курение, оставаясь одним из наиболее актуальных факторов риска вазоспастической стенокардии, способствует многим патологическим процессам, лежащим в основе КС (вегетативной и эндотелиальной дисфункции, гиперреактивности гладкой мускулатуры, низкоинтенсивному воспалению), и может создавать особую угрозу для пациентов с выраженной генетической предрасположенностью. Значительный вклад в развитие оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции вносят такие компоненты табачного дыма, как АФК, ЛОВ и тяжелые металлы. Несмотря на известный вред, табакокурение в редких случаях может оказывать парадоксальный эффект, свидетельствующий о наличии пациент-специфических факторов, приводящих к изменению вазоактивных реакций коронарного русла в ответ на курение и ингаляцию никотина. В таких случаях





Рис. 4. Схематическое представление о подходах к оценке и лечению коронарораспазма (адаптировано по: [18])

никотин-заместительная терапия может выступить в качестве альтернативы курению сигарет. Очевидна необходимость дальнейших исследований, направленных на изучение «парадокса курения», которые смогут способствовать развитию более совершенных способов терапии рефрактерного к традиционному лечению коронарного вазоспазма. В последние десятилетия разработаны и прошли

клиническую оценку полезные диагностические протоколы, предложены некоторые новые подходы к лечению. Несмотря на очевидные успехи в этой области, коронарный спазм остается комплексным и не полностью понятным состоянием. Необходимы рандомизированные контролируемые исследования, направленные на поиск оптимальных лечебных стратегий.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prinzmetal M., Kennamer R., Merliss R., Wada T., Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report // *Am. J. Med.* 1959. Vol. 27. P. 375–388. DOI: 10.1016/0002-9343(59)90003-8
2. Yasue H., Mizuno Y., Harada E. Coronary artery spasm — Clinical features, pathogenesis and treatment // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2019. Vol. 95, N 2. P. 53–66. DOI: 10.2183/pjab.95.005
3. Moschowitz E. Tobacco angina pectoris // *J. Am. Med. Ass.* 1928. Vol. 90. P. 733–737.
4. Ong P., Safdar B., Seitz A. et al. Diagnosis of coronary microvascular dysfunction in the clinic // *Cardiovasc. Res.* 2020. Vol. 116, N 4. P. 841–855. DOI: 10.1093/cvr/cvz339
5. Tran M. V., Marceau E., Lee P. Y., Chandy M., Chen I. Y. The smoking paradox: a twist in the tale of vasospastic angina // *J. Vasc. Med. Surg.* 2021. Vol. 9, N 7. P. 438. PMID: 36276915
6. Morita S., Mizuno Y., Harada E. et al. Differences and interactions between risk factors for coronary spasm and atherosclerosis—smoking, aging, inflammation, and blood pressure // *Intern. Med.* 2014. Vol. 53, N 23. P. 2663–2670. DOI: 10.2169/internalmedicine.53.2705
7. Beltrame J. F., Crea F., Kaski J. C. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina // *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38, N 33. P. 2565–2568. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv351

#### REFERENCES

1. Prinzmetal M., Kennamer R., Merliss R., Wada T., Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med.* 1959; 27: 375–388. DOI: 10.1016/0002-9343(59)90003-8
2. Yasue H., Mizuno Y., Harada E. Coronary artery spasm — Clinical features, pathogenesis and treatment. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2019; 95 (2): 53–66. DOI: 10.2183/pjab.95.005
3. Moschowitz E. Tobacco angina pectoris. *J Am Med Ass.* 1928; 90: 733–737.
4. Ong P., Safdar B., Seitz A. et al. Diagnosis of coronary microvascular dysfunction in the clinic. *Cardiovasc Res.* 2020; 116 (4): 841–855. DOI: 10.1093/cvr/cvz339
5. Tran M. V., Marceau E., Lee P. Y., Chandy M., Chen I. Y. The smoking paradox: a twist in the tale of vasospastic angina. *J Vasc Med Surg.* 2021; 9 (7): 438. PMID: 36276915
6. Morita S., Mizuno Y., Harada E. et al. Differences and interactions between risk factors for coronary spasm and atherosclerosis—smoking, aging, inflammation, and blood pressure. *Intern Med.* 2014; 53 (23): 2663–2670. DOI: 10.2169/internalmedicine.53.2705
7. Beltrame J. F., Crea F., Kaski J. C. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J.* 2017; 38 (33): 2565–2568. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv351

8. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013) // *Circ. J.* 2014. Vol. 78, N 11. P. 2779–2801. DOI: 10.1253/circj.cj-66-0098
9. Bertrand M. E., LaBlanche J. M., Tilmant P. Y. et al. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography // *Circulation.* 1982. Vol. 65, N 7. P. 1299–1306. DOI: 10.1161/01.cir.65.7.1299
10. Hung M. Y., Hsu K. H., Hung M. J., Cheng C. W., Cherng W. J. Interactions among gender, age, hypertension and C-reactive protein in coronary vasospasm // *Eur. J. Clin. Investig.* 2010. Vol. 40, N 12. P. 1094–1103. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02360.x
11. Sueda S., Kohno H., Fukuda H. et al. Frequency of provoked coronary spasms in patients undergoing coronary arteriography using a spasm provocation test via intracoronary administration of ergonovine // *Angiology.* 2004. Vol. 55, N 4. P. 403–411. DOI: 10.1177/000331970405500407
12. Tateishi K., Saito Y., Kitahara H. et al. Safety and usefulness of acetylcholine provocation test in patients with no culprit lesions on emergency coronary angiography // *Int. J. Cardiol.* 2018. Vol. 269. P. 27–30. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.06.108
13. Seitz A., McChord J., Bekerredjian R., Sechtem U., Ong P. Definitions and epidemiology of coronary functional abnormalities // *Eur. Cardiol.* 2021. Vol. 16. P. e51. DOI: 10.15420/ecr.2021.14
14. Suda A., Seitz A., Odaka Y. et al. Assessment of coronary vasomotor responses to acetylcholine in German and Japanese patients with epicardial coronary spasm: more similarities than differences? // *Heart Vessel.* 2021. Vol. 36, N 3. P. 337–344. DOI: 10.1007/s00380-020-01707-9
15. Rehan R., Weaver J., Yong A. Coronary vasospastic angina: a review of the pathogenesis, diagnosis, and management // *Life (Basel).* 2022. Vol. 12, N 8. P. 1124. DOI: 10.3390/life12081124
16. Lanza G. A., Spera F. R., Villano A. et al. Effect of smoking on endothelium-independent vasodilatation // *Atherosclerosis.* 2015. Vol. 240, N 2. P. 330–332. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.041
17. Montone R. A., Meucci M. C., De Vita A., Lanza G. A., Niccoli G. Coronary provocative tests in the catheterization laboratory: pathophysiological bases, methodological considerations and clinical implications // *Atherosclerosis.* 2021. Vol. 318. P. 14–21. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.12.008
18. Seitz A., Martínez Pereyra V., Sechtem U., Ong P. Update on coronary artery spasm 2022 — A narrative review // *Int. J. Cardiol.* 2022. Vol. 359. P. 1–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.04.011
19. Biondi-Zoccai G., Sciarretta S., Bullen C. et al. Acute Effects of Heat-Not-Burn, Electronic Vaping, and Traditional Tobacco Combustion Cigarettes: The Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking (SUR-VAPES) 2 Randomized Trial // *J. Am. Heart Assoc.* 2019; Vol. 8, N 6. P. e010455. DOI: 10.1161/JAHA.118.010455
20. Middlekauff H. R. Cardiovascular impact of electronic-cigarette use // *Trends Cardiovascul. Med.* 2020. Vol. 30, N 3, P. 133–140. DOI: 10.1016/j.tcm.2019.04.006
21. Elbadawi A., Elgendy I. Y., Naqvi S. Y. et al. Temporal trends and outcomes of hospitalizations with Prinzmetal angina: perspectives from a national database // *Am. J. Med.* 2019. Vol. 132, N 9. P. 1053–1061. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.04.005
22. Nakamura Y., Shinozaki N., Hirasawa M. et al. Prevalence of migraine and Raynaud's phenomenon in Japanese patients with vasospastic angina // *Jpn. Circ. J.* 2000. Vol. 64, N 4. P. 239–242. DOI: 10.1253/jcj.64.239
23. Hubert A., Seitz A., Pereyra V. M. et al. Coronary artery spasm: the interplay between endothelial dysfunction and vascular
8. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). *Circ J.* 2014; 78 (11): 2779–2801. DOI: 10.1253/circj.cj-66-0098
9. Bertrand M. E., LaBlanche J. M., Tilmant P. Y. et al. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation.* 1982; 65 (7): 1299–1306. DOI: 10.1161/01.cir.65.7.1299
10. Hung M. Y., Hsu K. H., Hung M. J., Cheng C. W., Cherng W. J. Interactions among gender, age, hypertension and C-reactive protein in coronary vasospasm. *Eur J Clin Investig.* 2010; 40 (12): 1094–1103. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02360.x
11. Sueda S., Kohno H., Fukuda H. et al. Frequency of provoked coronary spasms in patients undergoing coronary arteriography using a spasm provocation test via intracoronary administration of ergonovine. *Angiology.* 2004; 55 (4): 403–411. DOI: 10.1177/000331970405500407
12. Tateishi K., Saito Y., Kitahara H. et al. Safety and usefulness of acetylcholine provocation test in patients with no culprit lesions on emergency coronary angiography. *Int J Cardiol.* 2018; 269: 27–30. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.06.108
13. Seitz A., McChord J., Bekerredjian R., Sechtem U., Ong P. Definitions and epidemiology of coronary functional abnormalities. *Eur Cardiol.* 2021; 16: e51. DOI: 10.15420/ecr.2021.14
14. Suda A., Seitz A., Odaka Y. et al. Assessment of coronary vasomotor responses to acetylcholine in German and Japanese patients with epicardial coronary spasm: more similarities than differences? *Heart Vessel.* 2021; 36 (3): 337–344. DOI: 10.1007/s00380-020-01707-9
15. Rehan R., Weaver J., Yong A. Coronary vasospastic angina: a review of the pathogenesis, diagnosis, and management. *Life (Basel).* 2022; 12 (8): 1124. DOI: 10.3390/life12081124
16. Lanza G. A., Spera F. R., Villano A. et al. Effect of smoking on endothelium-independent vasodilatation. *Atherosclerosis.* 2015; 240 (2): 330–332. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.041
17. Montone R. A., Meucci M. C., De Vita A., Lanza G. A., Niccoli G. Coronary provocative tests in the catheterization laboratory: pathophysiological bases, methodological considerations and clinical implications. *Atherosclerosis.* 2021; 318: 14–21. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.12.008
18. Seitz A., Martínez Pereyra V., Sechtem U., Ong P. Update on coronary artery spasm 2022 — A narrative review. *Int J Cardiol.* 2022; 359: 1–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.04.011
19. Biondi-Zoccai G., Sciarretta S., Bullen C. et al. Acute Effects of Heat-Not-Burn, Electronic Vaping, and Traditional Tobacco Combustion Cigarettes: The Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking (SUR-VAPES) 2 Randomized Trial. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8 (6): e010455. DOI: 10.1161/JAHA.118.010455
20. Middlekauff H. R. Cardiovascular impact of electronic-cigarette use. *Trends Cardiovascul Med.* 2020; 30 (3): 133–140. DOI: 10.1016/j.tcm.2019.04.006
21. Elbadawi A., Elgendy I. Y., Naqvi S. Y. et al. Temporal trends and outcomes of hospitalizations with Prinzmetal angina: perspectives from a national database. *Am J Med.* 2019; 132 (9): 1053–1061. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.04.005
22. Nakamura Y., Shinozaki N., Hirasawa M. et al. Prevalence of migraine and Raynaud's phenomenon in Japanese patients with vasospastic angina. *Jpn Circ J.* 2000; 64 (4): 239–242. DOI: 10.1253/jcj.64.239
23. Hubert A., Seitz A., Pereyra V. M. et al. Coronary artery spasm: the interplay between endothelial dysfunction and vascular

- smooth muscle cell hyperreactivity // *Eur. Cardiol.* 2020. Vol. 15. P. e12. DOI: 10.15420/ecr.2019.20
24. Pries A. R., Badimon L., Bugiardini R. et al. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation // *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36, N 45. P. 3134–3146. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv100
  25. Kugiyama K., Ohgushi M., Motoyama T. et al. Enhancement of constrictor response of spastic coronary arteries to acetylcholine but not to phenylephrine in patients with coronary spastic angina // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1999. Vol. 33, N 3. P. 414–419. DOI: 10.1097/00005344-199903000-00011
  26. Verrier R. L., Muller J. E., Hobson J. A. Sleep, dreams, and sudden death: the case for sleep as an autonomic stress test for the heart // *Cardiovasc. Res.* 1996. Vol. 31, N 2. P. 181–211.
  27. Inobe Y., Kugiyama K., Miyagi H. et al. Longlasting abnormalities in cardiac sympathetic nervous system in patients with coronary spastic angina: quantitative analysis with iodine 123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy // *Am. Heart J.* 1997. Vol. 134, N 1. P. 112–118. DOI: 10.1016/s0002-8703(97)70114-5
  28. Сердюков Д. Ю., Дыдышко В. Т., Яковлев В. В., Барсуков А. В. Роль вредных привычек и других факторов риска в становлении артериальной гипертензии у мужчин молодого и среднего возраста // *Госпитальная медицина: наука и практика.* 2022. Т. 5, № 2. С. 24–28.
  29. Barsukov A. V., Korovin A. E., Churilov L. P., Borisova E. V., Tovpeko D. V. Heart dysfunction in essential hypertension depends on systemic proinflammatory influences: A retrospective clinical pathophysiological study // *Pathophysiology.* 2022. Vol. 29, N 3. P. 453–468. DOI: 10.3390/pathophysiology29030036
  30. Garcia P. D., Gornbein J. A., Middlekauff H. R. Cardiovascular autonomic effects of electronic cigarette use: a systematic review // *Clin. Auton. Res.* 2020. Vol. 30, N 6. P. 507–519. DOI: 10.1007/s10286-020-00683-4
  31. Барсуков А. В., Казанцев В. А., Таланцева М. С., Николаев А. В., Курганова Т. А. Артериальная гипертензия у пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями. В фокусе проблемы сердце как орган-мишень // *Артериальная гипертензия.* 2005. Т. 11, № 3. С. 25–38.
  32. Барсуков А. В., Каримова А. М., Горячева А. А., Дроздов Э. В., Шустов С. Б. К вопросу о вегетативной дисфункции кровообращения при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2010. Т. 31, № 3. С. 30–33.
  33. Benowitz N. L., Pipe A., West R. et al. Cardiovascular safety of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers: a randomized clinical trial // *JAMA Intern Med.* 2018. Vol. 178, N 5. P. 622–631. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.0397
  34. Quillen J. E., Rossen J. D., Oskarsson H. J. et al. Acute effect of cigarette smoking on the coronary circulation: constriction of epicardial and resistance vessels // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993. Vol. 22, N 3. P. 642–647. DOI: 10.1016/0735-1097(93)90170-6
  35. Malt L., Thompson K., Mason E. et al. The product science of electrically heated tobacco products: a narrative review of the scientific literature // *F1000Research.* 2022. Vol. 11. P. 121. DOI: 10.12688/f1000research.74718.1
  36. Benowitz N. L., Burbank A. D. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use // *Trends Cardiovascul. Med.* 2016. Vol. 26, N 6. P. 515–523. DOI: 10.1016/j.tcm.2016.03.001
  37. Martinez-Morata I., Sanchez T. R., Shimbo D. Electronic Cigarette Use and Blood Pressure Endpoints: a Systematic Review // *Curr. Hypertens Rep.* 2021. Vol. 23, N 2. P. 2. DOI: 10.1007/s11906-020-01119-0
  - smooth muscle cell hyperreactivity. *Eur Cardiol.* 2020; 15: e12. DOI: 10.15420/ecr.2019.20
  24. Pries A. R., Badimon L., Bugiardini R. et al. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J.* 2015; 36 (45): 3134–3146. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv100
  25. Kugiyama K., Ohgushi M., Motoyama T. et al. Enhancement of constrictor response of spastic coronary arteries to acetylcholine but not to phenylephrine in patients with coronary spastic angina. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999; 33 (3): 414–419. DOI: 10.1097/00005344-199903000-00011
  26. Verrier R. L., Muller J. E., Hobson J. A. Sleep, dreams, and sudden death: the case for sleep as an autonomic stress test for the heart. *Cardiovasc Res.* 1996; 31 (2): 181–211.
  27. Inobe Y., Kugiyama K., Miyagi H. et al. Longlasting abnormalities in cardiac sympathetic nervous system in patients with coronary spastic angina: quantitative analysis with iodine 123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *Am Heart J.* 1997; 134 (1): 112–118. DOI: 10.1016/s0002-8703(97)70114-5
  28. Serdyukov D. Yu., Dydyshko V. T., Yakovlev V. V., Barsukov A. V. The role of bad habits and other risk factors in the development of arterial hypertension in young and middle-aged men. *Hospital medicine: science and practice.* 2022; 5 (2): 24–28. (In Russian)
  29. Barsukov A. V., Korovin A. E., Churilov L. P., Borisova E. V., Tovpeko D. V. Heart dysfunction in essential hypertension depends on systemic proinflammatory influences: A retrospective clinical pathophysiological study. *Pathophysiology.* 2022; 29 (3): 453–468. DOI: 10.3390/pathophysiology29030036
  30. Garcia P. D., Gornbein J. A., Middlekauff H. R. Cardiovascular autonomic effects of electronic cigarette use: a systematic review. *Clin Auton Res.* 2020; 30 (6): 507–519. DOI: 10.1007/s10286-020-00683-4
  31. Barsukov A. V., Kazantsev V. A., Talantseva M. S., Nikolaev A. V., Kurganova T. A. Arterial hypertension in patients with chronic bronchopulmonary diseases. The focus of the problem is the heart as a target organ. *Arterial hypertension.* 2005; 11 (3): 25–38. (In Russian)
  32. Barsukov A. V., Karimova A. M., Goryacheva A. A., Drozdov E. V., Shustov S. B. On the issue of autonomic circulatory dysfunction in duodenal ulcer. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2010; 31 (3): 30–33. (In Russian)
  33. Benowitz N. L., Pipe A., West R. et al. Cardiovascular safety of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2018; 178 (5): 622–631. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.0397
  34. Quillen J. E., Rossen J. D., Oskarsson H. J. et al. Acute effect of cigarette smoking on the coronary circulation: constriction of epicardial and resistance vessels. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22 (3): 642–647. DOI: 10.1016/0735-1097(93)90170-6
  35. Malt L., Thompson K., Mason E. et al. The product science of electrically heated tobacco products: a narrative review of the scientific literature. *F1000Research.* 2022; 11: 121. DOI: 10.12688/f1000research.74718.1
  36. Benowitz N. L., Burbank A. D. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. *Trends Cardiovascul Med.* 2016; 26 (6): 515–523. DOI: 10.1016/j.tcm.2016.03.001
  37. Martinez-Morata I., Sanchez T. R., Shimbo D. Electronic Cigarette Use and Blood Pressure Endpoints: a Systematic Review. *Curr Hypertens Rep.* 2021; 23 (2): 2. DOI: 10.1007/s11906-020-01119-0

38. Guo Q. N., Wang J., Liu H. Y., Wu D., Liao S. X. Nicotine Ingestion Reduces Heart Rate Variability in Young Healthy Adults // *Biomed. Res. Int.* 2022. Vol. 2022. P. 4286621. DOI: 10.1155/2022/4286621
39. Kennedy C. D., van Schalkwyk M. C. I., McKee M., Pisinger C. The cardiovascular effects of electronic cigarettes: A systematic review of experimental studies // *Prev. Med.* 2019. Vol. 127. P. 105770. DOI: 10.1016/j.ypmed.2019.105770
40. Franzen K. F., Willig J., Cayo Talavera S. et al. E-cigarettes and cigarettes worsen peripheral and central hemodynamics as well as arterial stiffness: A randomized, double-blinded pilot study // *Vasc. Med.* 2018. Vol. 23. P. 419–425. DOI: 10.1177/1358863X18779694
41. Lu Y., Xu Z., Georgakis M. K. et al. Smoking and heart failure: a Mendelian randomization and mediation analysis // *ESC Heart Fail.* 2021. Vol. 8, N 3. P. 1954–1965. DOI: 10.1002/ehf2.13248
42. Tellez-Plaza M., Jones M. R., Dominguez-Lucas A., Guallar E., Navas-Acien A. Cadmium exposure and clinical cardiovascular disease: a systematic review // *Curr Atheroscler Rep.* 2013. Vol. 15, N 10. P. 356. DOI: 10.1007/s11883-013-0356-2
43. Martins A. C., Almeida Lopes A. C. B., Urbano M. R. et al. An updated systematic review on the association between Cd exposure, blood pressure and hypertension // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2021. Vol. 208. P. 111636. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.111636
44. Ip M., Diamantakos E., Haptonstall K. et al. Tobacco and electronic cigarettes adversely impact ECG indexes of ventricular repolarization: implication for sudden death risk // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2020. Vol. 318, N 5. P. H1176–H1184. DOI: 10.1152/ajpheart.00738.2019
45. Moheimani R. S., Bhetraratana M., Peters K. M. et al. Sympathomimetic Effects of Acute E-Cigarette Use: Role of Nicotine and Non-Nicotine Constituents // *J. Am. Heart Assoc.* 2017. Vol. 6, N 9. P. e006579. DOI: 10.1161/JAHA.117.006579
46. Pratiti R., Mukherjee D. Epidemiology and Adverse Consequences of Hookah/Waterpipe Use: A Systematic Review // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 2019. Vol. 17, N 2. P. 82–93. DOI: 10.2174/1871525717666190904151856
47. Znyk M., Jurewicz J., Kaleta D. Exposure to Heated Tobacco Products and Adverse Health Effects, a Systematic Review // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021. Vol. 18, N 12. P. 6651. DOI: 10.3390/ijerph18126651
48. Chen H. Y., Li S. C., Chen L. F. et al. The effects of cigarette smoking and smoking cessation on high-density lipoprotein functions: implications for coronary artery disease // *Ann. Clin. Biochem.* 2019. Vol. 56. P. 100–111. DOI: 10.1177/0004563218788386
49. Song W., Wang W., Dou L. Y. et al. The implication of cigarette smoking and cessation on macrophage cholesterol efflux in coronary artery disease patients // *J. Lipid. Res.* 2015. Vol. 56, N 3. P. 682–691. DOI: 10.1194/jlr.P055491
50. Sotoda Y., Hirooka S., Orita H., Wakabayashi I. Recent Knowledge of Smoking and Peripheral Arterial Disease in Lower Extremities // *Nihon Eiseigaku Zasshi.* 2015. Vol. 70, N 3. P. 211–219. DOI: 10.1265/jjh.70.211
51. George J., Hussain M., Vadiveloo T. et al. Cardiovascular Effects of Switching From Tobacco Cigarettes to Electronic Cigarettes // *JACC.* 2019. Vol. 74, N 25. P. 3112–3120. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.09.067
52. Skotsimara G., Antonopoulos A. S., Oikonomou E. et al. Cardiovascular effects of electronic cigarettes: A systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Prevent. Cardiol.* 2019. Vol. 26, N 11. P. 1219–1228. DOI: 10.1177/2047487319832975
53. Kugiyama K., Yasue H., Okumura K. Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina // *Circulation.* 1996. Vol. 94, N 3. P. 266–271. DOI: 10.1161/01.cir.94.3.266
38. Guo Q. N., Wang J., Liu H. Y., Wu D., Liao S. X. Nicotine Ingestion Reduces Heart Rate Variability in Young Healthy Adults. *Biomed Res Int.* 2022; 2022: 4286621. DOI: 10.1155/2022/4286621
39. Kennedy C. D., van Schalkwyk M. C. I., McKee M., Pisinger C. The cardiovascular effects of electronic cigarettes: A systematic review of experimental studies. *Prev Med.* 2019; 127: 105770. DOI: 10.1016/j.ypmed.2019.105770
40. Franzen K. F., Willig J., Cayo Talavera S. et al. E-cigarettes and cigarettes worsen peripheral and central hemodynamics as well as arterial stiffness: A randomized, double-blinded pilot study. *Vasc Med.* 2018; 23: 419–425. DOI: 10.1177/1358863X18779694
41. Lu Y., Xu Z., Georgakis M. K. et al. Smoking and heart failure: a Mendelian randomization and mediation analysis. *ESC Heart Fail.* 2021; 8 (3): 1954–1965. DOI: 10.1002/ehf2.13248
42. Tellez-Plaza M., Jones M. R., Dominguez-Lucas A., Guallar E., Navas-Acien A. Cadmium exposure and clinical cardiovascular disease: a systematic review. *Curr Atheroscler Rep.* 2013; 15 (10): 356. DOI: 10.1007/s11883-013-0356-2
43. Martins A. C., Almeida Lopes A. C. B., Urbano M. R. et al. An updated systematic review on the association between Cd exposure, blood pressure and hypertension. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021; 208: 111636. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.111636
44. Ip M., Diamantakos E., Haptonstall K. et al. Tobacco and electronic cigarettes adversely impact ECG indexes of ventricular repolarization: implication for sudden death risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020; 318 (5): H1176–H1184. DOI: 10.1152/ajpheart.00738.2019
45. Moheimani R. S., Bhetraratana M., Peters K. M. et al. Sympathomimetic Effects of Acute E-Cigarette Use: Role of Nicotine and Non-Nicotine Constituents. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6 (9): e006579. DOI: 10.1161/JAHA.117.006579
46. Pratiti R., Mukherjee D. Epidemiology and Adverse Consequences of Hookah/Waterpipe Use: A Systematic Review. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2019; 17 (2): 82–93. DOI: 10.2174/1871525717666190904151856
47. Znyk M., Jurewicz J., Kaleta D. Exposure to Heated Tobacco Products and Adverse Health Effects, a Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18 (12): 6651. DOI: 10.3390/ijerph18126651
48. Chen H. Y., Li S. C., Chen L. F. et al. The effects of cigarette smoking and smoking cessation on high-density lipoprotein functions: implications for coronary artery disease. *Ann Clin Biochem.* 2019; 56: 100–111. DOI: 10.1177/0004563218788386
49. Song W., Wang W., Dou L. Y. et al. The implication of cigarette smoking and cessation on macrophage cholesterol efflux in coronary artery disease patients. *J Lipid Res.* 2015; 56 (3): 682–691. DOI: 10.1194/jlr.P055491
50. Sotoda Y., Hirooka S., Orita H., Wakabayashi I. Recent Knowledge of Smoking and Peripheral Arterial Disease in Lower Extremities. *Nihon Eiseigaku Zasshi.* 2015; 70 (3): 211–219. DOI: 10.1265/jjh.70.211
51. George J., Hussain M., Vadiveloo T. et al. Cardiovascular Effects of Switching From Tobacco Cigarettes to Electronic Cigarettes. *JACC.* 2019; 74 (25): 3112–3120. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.09.067
52. Skotsimara G., Antonopoulos A. S., Oikonomou E. et al. Cardiovascular effects of electronic cigarettes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prevent Cardiol.* 2019; 26 (11): 1219–1228. DOI: 10.1177/2047487319832975
53. Kugiyama K., Yasue H., Okumura K. Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina. *Circulation.* 1996; 94 (3): 266–271. DOI: 10.1161/01.cir.94.3.266

54. Shimokawa H. Cellular and molecular mechanisms of coronary artery spasm: lessons from animal models // *Jpn. Circ. J.* 2000. Vol. 64, N 1. P. 1–12. DOI: 10.1253/jcj.64.1
55. Masumoto A., Mohri M., Shimokawa H. et al. Suppression of coronary artery spasm by the rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina // *Circulation.* 2002. Vol. 105, N 13. P. 1545–1547. DOI: 10.1161/hc1002.105938
56. Kang S. H., Park H. K., Lee C. W. et al. Impaired flow-mediated vasodilation of epicardial coronary artery in vasospastic angina // *J. Korean Med. Sci.* 1998. Vol. 13, N 6. P. 591–696. DOI: 10.3346/jkms.1998.13.6.591
57. Grassi D., Desideri G., Ferri L. et al. Oxidative stress and endothelial dysfunction: say NO to cigarette smoking! // *Curr. Pharm. Des.* 2010. Vol. 16, N 23. P. 2539–2550. DOI: 10.2174/138161210792062867
58. Ozaki K., Hori T., Ishibashi T., Nishio M., Aizawa Y. Effects of chronic cigarette smoking on endothelial function in young men // *J. Cardiol.* 2010. Vol. 56, N 3. P. 307–313. DOI: 10.1016/j.jjcc.2010.07.003
59. Motoyama T., Kawano H., Kugiyama K. et al. Endothelium-dependent vasodilation in the brachial artery is impaired in smokers: effect of vitamin C // *Am. J. Physiol.* 1997. Vol. 273, N 4. P. H1644–H1650. DOI: 10.1152/ajpheart.1997.273.4.H1644
60. Lavi S., Prasad A., Yang E. H. et al. Smoking is associated with epicardial coronary endothelial dysfunction and elevated white blood cell count in patients with chest pain and early coronary artery disease // *Circulation.* 2007. Vol. 115, N 20. P. 2621–2627. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.641654
61. Hosokawa S., Hiasa Y., Miyazaki S. et al. Effects of smoking cessation on coronary endothelial function in patients with recent myocardial infarction // *Int. J. Cardiol.* 2008. Vol. 128, N 1. P. 48–52. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.05.019
62. Murase Y., Yamada Y., Hirashiki A. et al. Genetic risk and gene-environment interaction in coronary artery spasm in Japanese men and women // *Eur. Heart J.* 2004. Vol. 25, N 11. P. 970–977. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.02.020
63. Kandabashi T., Shimokawa H., Miyata K. et al. Evidence for protein kinase C-mediated activation of Rho-kinase in a porcine model of coronary artery spasm // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. Vol. 23, N 12. P. 2209–2214. DOI: 10.1161/01.ATV.0000104010.87348.26
64. Miyata K., Shimokawa H., Yamawaki T. et al. Endothelial vasodilator function is preserved at the spastic/ inflammatory coronary lesions in pigs // *Circulation.* 1999. Vol. 100, N 13. P. 1432–1437. DOI: 10.1161/01.cir.100.13.1432
65. Zeiher A. M., Schachinger V., Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium dependent coronary arterial vasodilator function // *Circulation.* 1995. Vol. 92, N 5. P. 1094. DOI: 10.1161/01.cir.92.5.1094
66. Cao L., Zhang Y., Cao Y. X., Edvinsson L., Xu C. B. Cigarette smoke upregulates rat coronary artery endothelin receptors in vivo // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, N 3. P. e33008. DOI: 10.1371/journal.pone.0033008
67. Mizrak S., Göksel Ülker S., Ercan G., Sönmez B. The effect of long term nicotine exposure on endothelial function in rats // *Drug Chem. Toxicol.* 2022. Vol. 45, N 4. P. 1522–1527. DOI: 10.1080/01480545.2020.1845714
68. Ohyama K., Matsumoto Y., Shimokawa H. Coronary artery spasm and perivascular adipose tissue inflammation: insights from translational imaging research // *Europ. Cardiol.* 2019. Vol. 14, N 1. P. 6–9. DOI: 10.15420/ecr.2019.3.2
69. Nakayama M., Yoshimura M., Sakamoto T. et al. Synergistic interaction of T-786-->C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene and smoking for an enhanced risk for coronary spasm // *Pharmacogenetics.* 2003. Vol. 13, N 11. P. 683–688. DOI: 10.1097/00008571-200311000-00004
70. Glueck C. J., Munjal J., Khan A., Umar M., Wang P. Endothelial nitric oxide synthase T-786C mutation, a reversible etiology
54. Shimokawa H. Cellular and molecular mechanisms of coronary artery spasm: lessons from animal models. *Jpn Circ J.* 2000; 64 (1): 1–12. DOI: 10.1253/jcj.64.1
55. Masumoto A., Mohri M., Shimokawa H. et al. Suppression of coronary artery spasm by the rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation.* 2002; 105 (13): 1545–1547. DOI: 10.1161/hc1002.105938
56. Kang S. H., Park H. K., Lee C. W. et al. Impaired flow-mediated vasodilation of epicardial coronary artery in vasospastic angina. *J Korean Med Sci.* 1998; 13 (6): 591–696. DOI: 10.3346/jkms.1998.13.6.591
57. Grassi D., Desideri G., Ferri L. et al. Oxidative stress and endothelial dysfunction: say NO to cigarette smoking! *Curr Pharm Des.* 2010; 16 (23): 2539–2550. DOI: 10.2174/138161210792062867
58. Ozaki K., Hori T., Ishibashi T., Nishio M., Aizawa Y. Effects of chronic cigarette smoking on endothelial function in young men. *J Cardiol.* 2010; 56 (3): 307–313. DOI: 10.1016/j.jjcc.2010.07.003
59. Motoyama T., Kawano H., Kugiyama K. et al. Endothelium-dependent vasodilation in the brachial artery is impaired in smokers: effect of vitamin C. *Am J Physiol.* 1997; 273 (4): H1644–H1650. DOI: 10.1152/ajpheart.1997.273.4.H1644
60. Lavi S., Prasad A., Yang E. H. et al. Smoking is associated with epicardial coronary endothelial dysfunction and elevated white blood cell count in patients with chest pain and early coronary artery disease. *Circulation.* 2007; 115 (20): 2621–2627. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.641654
61. Hosokawa S., Hiasa Y., Miyazaki S. et al. Effects of smoking cessation on coronary endothelial function in patients with recent myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2008; 128 (1): 48–52. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.05.019
62. Murase Y., Yamada Y., Hirashiki A. et al. Genetic risk and gene-environment interaction in coronary artery spasm in Japanese men and women. *Eur Heart J.* 2004; 25 (11): 970–977. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.02.020
63. Kandabashi T., Shimokawa H., Miyata K. et al. Evidence for protein kinase C-mediated activation of Rho-kinase in a porcine model of coronary artery spasm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23 (12): 2209–2214. DOI: 10.1161/01.ATV.0000104010.87348.26
64. Miyata K., Shimokawa H., Yamawaki T. et al. Endothelial vasodilator function is preserved at the spastic/ inflammatory coronary lesions in pigs. *Circulation.* 1999; 100 (13): 1432–1437. DOI: 10.1161/01.cir.100.13.1432
65. Zeiher A. M., Schachinger V., Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation.* 1995; 92 (5): 1094. DOI: 10.1161/01.cir.92.5.1094
66. Cao L., Zhang Y., Cao Y. X., Edvinsson L., Xu C. B. Cigarette smoke upregulates rat coronary artery endothelin receptors in vivo. *PLoS One.* 2012; 7 (3): e33008. DOI: 10.1371/journal.pone.0033008
67. Mizrak S., Göksel Ülker S., Ercan G., Sönmez B. The effect of long term nicotine exposure on endothelial function in rats. *Drug Chem Toxicol.* 2022; 45 (4): 1522–1527. DOI: 10.1080/01480545.2020.1845714
68. Ohyama K., Matsumoto Y., Shimokawa H. Coronary artery spasm and perivascular adipose tissue inflammation: insights from translational imaging research. *Europ Cardiol.* 2019; 14 (1): 6–9. DOI: 10.15420/ecr.2019.3.2
69. Nakayama M., Yoshimura M., Sakamoto T. et al. Synergistic interaction of T-786-->C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene and smoking for an enhanced risk for coronary spasm. *Pharmacogenetics.* 2003; 13 (11): 683–688. DOI: 10.1097/00008571-200311000-00004
70. Glueck C. J., Munjal J., Khan A., Umar M., Wang P. Endothelial nitric oxide synthase T-786C mutation, a reversible etio-

- of Prinzmetal's angina pectoris // *Am. J. Cardiol.* 2010. Vol. 105, N 6. P. 792–796. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.10.062
71. Chen C. H., Ferreira J. C., Gross E. R., Mochly-Rosen D. Targeting aldehyde dehydrogenase 2: new therapeutic opportunities // *Physiol. Rev.* 2014. Vol. 94, N 1. P. 1–34. DOI: 10.1152/physrev.00017.2013
  72. Mizuno Y., Harada E., Morita S. et al. East asian variant of aldehyde dehydrogenase 2 is associated with coronary spastic angina: possible roles of reactive aldehydes and implications of alcohol flushing syndrome // *Circulation.* 2015. Vol. 131, N 19. P. 1665–1673. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013120
  73. Kaneda H., Taguchi J., Kuwada Y. Coronary artery spasm and the polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene // *Circ. J.* 2006. Vol. 70, N 4. P. 409–413. DOI: 10.1253/circj.70.409
  74. Messner B., Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014. Vol. 34, N 3. P. 509–515. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.300156
  75. Tran M. V., Marceau E., Liu Y. et al. Coronary artery vasospasm requiring cardiac autotransplantation yet controlled with tobacco // *JACC Case Rep.* 2021. Vol. 3, N 9. P. 1177–1181. DOI: 10.1016/j.jaccas.2021.03.018
  76. Caruso M., Emma R., Distefano A. et al. Comparative assessment of electronic nicotine delivery systems aerosol and cigarette smoke on endothelial cell migration: The Replica Project // *Drug Test Anal.* 2022. Online ahead of print. DOI: 10.1002/dta.3349
  77. Giebe S., Hofmann A., Brux M. et al. Comparative study of the effects of cigarette smoke versus next generation tobacco and nicotine product extracts on endothelial function // *Redox Biol.* 2021. Vol. 47. P. 102150. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102150
  78. Lipton S. A., Markis J. E., Pine M. B., Paulin S., Lindsay H. E. Cessation of smoking followed by Prinzmetal's variant angina and diffuse esophageal spasm // *N. Engl. J. Med.* 1978. Vol. 299, N 14. P. 775–776. PMID: 692554
  79. Сердюков Д. Ю., Барсуков А. В., Балабанов А. С., Туренко Ю. И., Бобров А. Л. Случай атипичной формы синдрома такоцубо у молодого мужчины // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2017. № 5. С. 78–85.
  80. Montone R. A., Niccoli G., Russo M. Clinical, angiographic and echocardiographic correlates of epicardial and microvascular spasm in patients with myocardial ischaemia and non-obstructive coronary arteries // *Clin. Res. Cardiol.* 2020. Vol. 109, N 4. P. 435–443. DOI: 10.1007/s00392-019-01523-w
  81. Watanabe T., Kim S., Akishita M. et al. Circadian variation of autonomic nervous activity in patients with multivessel coronary spasm // *Jpn. Circ. J.* 2001. Vol. 65, N 7. P. 593–598. DOI: 10.1253/jcj.65.593
  82. Kounis N. G. Coronary hypersensitivity disorder: The Kounis syndrome // *Clin. Ther.* 2013. Vol. 35, N 5. P. 563–571. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.02.022
  83. Omri M., Kraiem H., Mejri O., Naija M., Chebili N. Management of Kounis syndrome: Two case reports // *J. Med. Case Rep.* 2017. Vol. 11, N 1. P. 145. DOI: 10.1186/s13256-017-1310-7
  84. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // *Eur. Heart J.* 2020. Vol. 41, N 3. P. 407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
  85. de Luna A. B., Cygankiewicz I., Baranchuk A. et al. Prinzmetal angina: ECG changes and clinical considerations: a consensus paper // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2014. Vol. 19, N 5. P. 442–453. DOI: 10.1111/anec.12194
  86. Suzuki M., Nishizaki M., Arita M. et al. Increased QT dispersion in patients with vasospastic angina // *Circulation.* 1998. Vol. 98, N 5. P. 435–440. DOI: 10.1161/01.cir.98.5.435
  - logy of Prinzmetal's angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2010; 105 (6): 792–796. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.10.062
  71. Chen C. H., Ferreira J. C., Gross E. R., Mochly-Rosen D. Targeting aldehyde dehydrogenase 2: new therapeutic opportunities. *Physiol Rev.* 2014; 94 (1): 1–34. DOI: 10.1152/physrev.00017.2013
  72. Mizuno Y., Harada E., Morita S. et al. East asian variant of aldehyde dehydrogenase 2 is associated with coronary spastic angina: possible roles of reactive aldehydes and implications of alcohol flushing syndrome. *Circulation.* 2015; 131 (19): 1665–1673. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013120
  73. Kaneda H., Taguchi J., Kuwada Y. Coronary artery spasm and the polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene. *Circ J.* 2006; 70 (4): 409–413. DOI: 10.1253/circj.70.409
  74. Messner B., Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34 (3): 509–515. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.300156
  75. Tran M. V., Marceau E., Liu Y. et al. Coronary artery vasospasm requiring cardiac autotransplantation yet controlled with tobacco. *JACC Case Rep.* 2021; 3 (9): 1177–1181. DOI: 10.1016/j.jaccas.2021.03.018
  76. Caruso M., Emma R., Distefano A. et al. Comparative assessment of electronic nicotine delivery systems aerosol and cigarette smoke on endothelial cell migration: The Replica Project. *Drug Test Anal.* 2022. Online ahead of print. DOI: 10.1002/dta.3349
  77. Giebe S., Hofmann A., Brux M. et al. Comparative study of the effects of cigarette smoke versus next generation tobacco and nicotine product extracts on endothelial function. *Redox Biol.* 2021; 47: 102150. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102150
  78. Lipton S. A., Markis J. E., Pine M. B., Paulin S., Lindsay H. E. Cessation of smoking followed by Prinzmetal's variant angina and diffuse esophageal spasm. *N Engl J Med.* 1978; 299 (14): 775–776. PMID: 692554
  79. Serdyukov D. Yu., Barsukov A. V., Balabanov A. S., Turenko Yu. I., Bobrov A. L. A case of an atypical form of takotsubo syndrome in a young man. *Ultrasonic and functional diagnostics.* 2017; (5): 78–85.
  80. Montone R. A., Niccoli G., Russo M. Clinical, angiographic and echocardiographic correlates of epicardial and microvascular spasm in patients with myocardial ischaemia and non-obstructive coronary arteries. *Clin Res Cardiol.* 2020; 109 (4): 435–443. DOI: 10.1007/s00392-019-01523-w
  81. Watanabe T., Kim S., Akishita M. et al. Circadian variation of autonomic nervous activity in patients with multivessel coronary spasm. *Jpn Circ J.* 2001; 65 (7): 593–598. DOI: 10.1253/jcj.65.593
  82. Kounis N. G. Coronary hypersensitivity disorder: The Kounis syndrome. *Clin Ther.* 2013; 35 (5): 563–571. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.02.022
  83. Omri M., Kraiem H., Mejri O., Naija M., Chebili N. Management of Kounis syndrome: Two case reports. *J Med Case Rep.* 2017; 11 (1): 145. DOI: 10.1186/s13256-017-1310-7
  84. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020; 41 (3): 407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
  85. de Luna A. B., Cygankiewicz I., Baranchuk A. et al. Prinzmetal angina: ECG changes and clinical considerations: a consensus paper. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2014; 19 (5): 442–453. DOI: 10.1111/anec.12194
  86. Suzuki M., Nishizaki M., Arita M. et al. Increased QT dispersion in patients with vasospastic angina. *Circulation.* 1998; 98 (5): 435–440. DOI: 10.1161/01.cir.98.5.435

87. Sandoo A., van Zanten J. J., Metsios G. S., Carroll D., Kitas G. D. The endothelium and its role in regulating vascular tone // *Open Cardiovasc. Med. J.* 2010. Vol. 4. P. 302–312. DOI: 10.2174/1874192401004010302
88. Ford T. J., Ong P., Sechtem U. et al. Assessment of vascular dysfunction in patients without obstructive coronary artery disease: why, how, and when // *JACC Cardiovasc. Interv.* 2020. Vol. 13, N 16. P. 1847–1864. DOI: 10.1016/j.jcin.2020.05.052
89. Aziz A., Hansen H. S., Sechtem U., Prescott E., Ong P. Sex-related differences in vasomotor function in patients with angina and unobstructed coronary arteries // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. Vol. 70, N 19. P. 2349–2358. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.016
90. Suyama A., Kuriyama H. Mechanisms of the ergonovine-induced vasoconstriction in the rabbit main coronary artery // *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1984. Vol. 326, N 4. P. 357–363. DOI: 10.1007/BF00501443
91. Buxton A., Goldberg S., Hirshfeld J. W. Refractory ergonovine-induced coronary vasospasm: importance of intracoronary nitroglycerin // *Am. J. Cardiol.* 1980. Vol. 46, N 2. P. 329–334. DOI: 10.1016/0002-9149(80)90080-6
92. Harding M. B., Leithe M. E., Mark D. B. et al. Ergonovine maleate testing during cardiac catheterization: A 10-year perspective in 3,447 patients without significant coronary artery disease or Prinzmetal's variant angina // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992. Vol. 20, N 1. P. 107–111. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90145-d
93. Ham H. S., Kim K. H., Park J. et al. Feasibility of right coronary artery first ergonovine provocation test // *Acta Cardiol.* 2021. Vol. 76, N 1. P. 38–45. DOI: 10.1080/00015385.2019.1687966
94. Om S. Y., Yoo S. Y., Cho G. Y. Diagnostic and prognostic value of Ergonovine echocardiography for noninvasive diagnosis of coronary vasospasm // *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 2020. Vol. 13, N 9. P. 1875–1887. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.03.008
95. Sueda S., Kohno H., Ochi T., Uraoka T., Tsunemitsu K. Overview of the pharmacological spasm provocation test: Comparisons between acetylcholine and ergonovine // *J. Cardiol.* 2017. Vol. 69, N 1. P. 57–65. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.09.012
96. Ciliberti G., Seshasai S. R. K., Ambrosio G. Safety of intracoronary provocative testing for the diagnosis of coronary artery spasm // *Int. J. Cardiol.* 2017. Vol. 244. P. 77–83. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.05.109
97. Yilmaz A., Hill S., Schaufele T. Exercise-induced spastic coronary artery occlusion at the site of a moderate stenosis: neither Prinzmetal's angina nor cardiac syndrome X but "Prinzmetal X" // *Circulation.* 2010. Vol. 122, N 23. P. e570–e574. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.984823
98. Tsujita K., Sakamoto K., Kojima S. et al. Coronary plaque component in patients with vasospastic angina: A virtual histology intravascular ultrasound study // *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 168, N 3. P. 2411–2415. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.02.002
99. Shin E. S., Ann S. H., Singh G. B. et al. OCT-defined morphological characteristics of coronary artery spasm sites in vasospastic angina // *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2015. Vol. 8, N 9. P. 1059–1067. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.03.010
100. Odaka Y., Takahashi J., Tsuburaya R. Plasma concentration of serotonin is a novel biomarker for coronary microvascular dysfunction in patients with suspected angina and unobstructive coronary arteries // *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38, N 7. P. 489–496. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw448
101. Tamis-Holland J. E., Jneid H., Reynolds H. R. et al. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery
87. Sandoo A., van Zanten J. J., Metsios G. S., Carroll D., Kitas G. D. The endothelium and its role in regulating vascular tone. *Open Cardiovasc Med J.* 2010; 4: 302–312. DOI: 10.2174/1874192401004010302
88. Ford T. J., Ong P., Sechtem U. et al. Assessment of vascular dysfunction in patients without obstructive coronary artery disease: why, how, and when. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020; 13 (16): 1847–1864. DOI: 10.1016/j.jcin.2020.05.052
89. Aziz A., Hansen H. S., Sechtem U., Prescott E., Ong P. Sex-related differences in vasomotor function in patients with angina and unobstructed coronary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70 (19): 2349–2358. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.016
90. Suyama A., Kuriyama H. Mechanisms of the ergonovine-induced vasoconstriction in the rabbit main coronary artery. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1984; 326 (4): 357–363. DOI: 10.1007/BF00501443
91. Buxton A., Goldberg S., Hirshfeld J. W. Refractory ergonovine-induced coronary vasospasm: importance of intracoronary nitroglycerin. *Am J Cardiol.* 1980; 46 (2): 329–334. DOI: 10.1016/0002-9149(80)90080-6
92. Harding M. B., Leithe M. E., Mark D. B. et al. Ergonovine maleate testing during cardiac catheterization: A 10-year perspective in 3,447 patients without significant coronary artery disease or Prinzmetal's variant angina. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20 (1): 107–111. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90145-d
93. Ham H. S., Kim K. H., Park J. et al. Feasibility of right coronary artery first ergonovine provocation test. *Acta Cardiol.* 2021; 76 (1): 38–45. DOI: 10.1080/00015385.2019.1687966
94. Om S. Y., Yoo S. Y., Cho G. Y. Diagnostic and prognostic value of Ergonovine echocardiography for noninvasive diagnosis of coronary vasospasm. *J Am Coll Cardiol Img.* 2020; 13 (9): 1875–1887. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.03.008
95. Sueda S., Kohno H., Ochi T., Uraoka T., Tsunemitsu K. Overview of the pharmacological spasm provocation test: Comparisons between acetylcholine and ergonovine. *J Cardiol.* 2017; 69 (1): 57–65. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.09.012
96. Ciliberti G., Seshasai S. R. K., Ambrosio G. Safety of intracoronary provocative testing for the diagnosis of coronary artery spasm. *Int J Cardiol.* 2017; 244: 77–83. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.05.109
97. Yilmaz A., Hill S., Schaufele T. Exercise-induced spastic coronary artery occlusion at the site of a moderate stenosis: neither Prinzmetal's angina nor cardiac syndrome X but "Prinzmetal X". *Circulation.* 2010; 122 (23): e570–e574. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.984823
98. Tsujita K., Sakamoto K., Kojima S. et al. Coronary plaque component in patients with vasospastic angina: A virtual histology intravascular ultrasound study. *Int J Cardiol.* 2013; 168 (3): 2411–2415. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.02.002
99. Shin E. S., Ann S. H., Singh G. B. et al. OCT-defined morphological characteristics of coronary artery spasm sites in vasospastic angina. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015; 8 (9): 1059–1067. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.03.010
100. Odaka Y., Takahashi J., Tsuburaya R. Plasma concentration of serotonin is a novel biomarker for coronary microvascular dysfunction in patients with suspected angina and unobstructive coronary arteries. *Eur Heart J.* 2017; 38 (7): 489–496. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw448
101. Tamis-Holland J. E., Jneid H., Reynolds H. R. et al. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary

- disease: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. 2019. Vol. 139, N 18. P. e891–e908. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000670
102. Puntmann V. O., Carerj M. L., Wieters I. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol*. 2020. Vol. 5, N 11. P. 1265–1273. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557
  103. Pirozzolo G., Seitz A., Athanasiadis A. et al. Microvascular spasm in non-STsegment elevation myocardial infarction without culprit lesion (MINOCA) // *Clin. Res. Cardiol*. 2020. Vol. 109, N 2. P. 246–254. DOI: 10.1007/s00392-019-01507-w
  104. Collet J. P., Thiele H., Barbato E. et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // *Eur. Heart J*. 2021. Vol. 42, N 14. P. 1289–1367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575
  105. Pendyala L. K., Yin X., Li J. et al. The first-generation drug-eluting stents and coronary endothelial dysfunction // *JACC Cardiovasc. Intervent*. 2009. Vol. 2, N 12. P. 1169–1177. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.10.004
  106. Hokimoto S., Tabata N., Yamanaga K. et al. Prevalence of coronary macro- and micro-vascular dysfunctions after drug-eluting stent implantation without in-stent restenosis // *Int. J. Cardiol*. 2016. Vol. 222. P. 185–194. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.221
  107. Pirozzolo G., Seitz A., Martínez Pereyra V. et al. Different vasoreactivity of arterial bypass grafts versus native coronary arteries in response to acetylcholine // *Clin. Res. Cardiol*. 2021. Vol. 110, N 2. P. 172–182. DOI: 10.1007/s00392-020-01694-x
  108. Miwa K., Fujita M., Miyagi Y. Beneficial effects of smoking cessation on the short-term prognosis for variant angina — validation of the smoking status by urinary cotinine measurements // *Int. J. Cardiol*. 1994. Vol. 44, N 2. P. 151–156. DOI: 10.1016/0167-5273(94)90019-1
  109. Slavich M., Patel R. S. Coronary artery spasm: Current knowledge and residual uncertainties // *Int. J. Cardiol. Heart Vasc*. 2016. Vol. 10. P. 47–53. DOI: 10.1016/j.ijcha.2016.01.003
  110. Damay V. A., Setiawan S., Lesmana R., Akbar M. R., Lukito A. A. How electronic cigarette affects the vascular system // *J. Smok. Cessat*. 2022. Vol. 2022. P. 3216580. DOI: 10.1155/2022/3216580
  111. Ford C. L., Zlabek J. A. Nicotine replacement therapy and cardiovascular disease // *Mayo Clin. Proc*. 2005. Vol. 80, N 5. P. 652–656. DOI: 10.4065/80.5.652
  112. Tamura Y., Sakata K., Kawashiri M. A., Yamagishi M. Multi-vessel coronary vasospasm after beta-blocker administration // *Intern. Med*. 2018. Vol. 57, N 21. P. 3219–3220. DOI: 10.2169/internalmedicine.1165-18
  113. Lin Y., Chen Y., Yuan J. et al. Impact of aspirin use on clinical outcomes in patients with vasospastic angina: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open*. 2021. Vol. 11, N 7. P. e048719. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-048719
  114. Kim S. E., Jo S. H., Han S. H. et al. Comparison of calcium-channel blockers for long-term clinical outcomes in patients with vasospastic angina // *Korean J. Intern. Med*. 2021. Vol. 36, N 1. P. 124–134. DOI: 10.3904/kjim.2019.308
  115. Tandon V., Mosebach C. M., Kumar M., Joshi S. Refractory vasospastic angina: when typical medications don't work // *Cureus*. 2019. Vol. 11, N 2. P. e4134. DOI: 10.7759/cureus.4134
  116. Choi B. G., Jeon S. Y., Rha S. W. et al. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on long-term clinical outcomes of patients with coronary artery spasm // *J. Am. Heart Assoc*. 2016. Vol. 5, N 7. P. e003217. DOI: 10.1161/JAHA.116.003217
  117. Kim S. R., Choi K. H., Song Y. B. et al. Effect of sarpgrelate and high-dose statin on the reduction of coronary spasm artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139 (18): e891–e908. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000670
  102. Puntmann V. O., Carerj M. L., Wieters I. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; 5 (11): 1265–1273. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557
  103. Pirozzolo G., Seitz A., Athanasiadis A. et al. Microvascular spasm in non-STsegment elevation myocardial infarction without culprit lesion (MINOCA). *Clin Res Cardiol*. 2020; 109 (2): 246–254. DOI: 10.1007/s00392-019-01507-w
  104. Collet J. P., Thiele H., Barbato E. et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021; 42 (14): 1289–1367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575
  105. Pendyala L. K., Yin X., Li J. et al. The first-generation drug-eluting stents and coronary endothelial dysfunction. *JACC Cardiovasc Intervent*. 2009; 2 (12): 1169–1177. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.10.004
  106. Hokimoto S., Tabata N., Yamanaga K. et al. Prevalence of coronary macro- and micro-vascular dysfunctions after drug-eluting stent implantation without in-stent restenosis. *Int J Cardiol*. 2016; 222: 185–194. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.221
  107. Pirozzolo G., Seitz A., Martínez Pereyra V. et al. Different vasoreactivity of arterial bypass grafts versus native coronary arteries in response to acetylcholine. *Clin Res Cardiol*. 2021; 110 (2): 172–182. DOI: 10.1007/s00392-020-01694-x
  108. Miwa K., Fujita M., Miyagi Y. Beneficial effects of smoking cessation on the short-term prognosis for variant angina — validation of the smoking status by urinary cotinine measurements. *Int J Cardiol*. 1994; 44 (2): 151–156. DOI: 10.1016/0167-5273(94)90019-1
  109. Slavich M., Patel R. S. Coronary artery spasm: Current knowledge and residual uncertainties. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2016; 10: 47–53. DOI: 10.1016/j.ijcha.2016.01.003
  110. Damay V. A., Setiawan S., Lesmana R., Akbar M. R., Lukito A. A. How electronic cigarette affects the vascular system. *J Smok Cessat*. 2022; 2022: 3216580. DOI: 10.1155/2022/3216580
  111. Ford C. L., Zlabek J. A. Nicotine replacement therapy and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80 (5): 652–656. DOI: 10.4065/80.5.652
  112. Tamura Y., Sakata K., Kawashiri M. A., Yamagishi M. Multi-vessel coronary vasospasm after beta-blocker administration. *Intern Med*. 2018; 57 (21): 3219–3220. DOI: 10.2169/internalmedicine.1165-18
  113. Lin Y., Chen Y., Yuan J. et al. Impact of aspirin use on clinical outcomes in patients with vasospastic angina: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021; 11 (7): e048719. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-048719
  114. Kim S. E., Jo S. H., Han S. H. et al. Comparison of calcium-channel blockers for long-term clinical outcomes in patients with vasospastic angina. *Korean J Intern Med*. 2021; 36 (1): 124–134. DOI: 10.3904/kjim.2019.308
  115. Tandon V., Mosebach C. M., Kumar M., Joshi S. Refractory vasospastic angina: when typical medications don't work. *Cureus*. 2019; 11 (2): e4134. DOI: 10.7759/cureus.4134
  116. Choi B. G., Jeon S. Y., Rha S. W. et al. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on long-term clinical outcomes of patients with coronary artery spasm. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5 (7): e003217. DOI: 10.1161/JAHA.116.003217
  117. Kim S. R., Choi K. H., Song Y. B. et al. Effect of sarpgrelate and high-dose statin on the reduction of coronary spasm



- in vasospastic angina: A two by two factorial, pilot randomized study // *Clin. Cardiol.* 2019. Vol. 42, N 10. P. 899–907. DOI: 10.1002/clc.23239
118. Kook H., Hong S. J., Yang K. S. et al. Comparison of nebivolol versus diltiazem in improving coronary artery spasm and quality of life in patients with hypertension and vasospastic angina: A prospective, randomized, double-blind pilot study // *PLoS One.* 2020. Vol. 15, N 9. P. e0239039. DOI: 10.1371/journal.pone.0239039
119. Cardona-Guarache R., Pozen J., Jahangiri A. et al. Thoracic sympathectomy for severe refractory multivessel coronary artery spasm // *Am. J. Cardiol.* 2016. Vol. 117, N 1. P. 159–161. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.10.018
120. Seitz A., Gardezy J., Pirozzolo G. et al. Long-term follow-up in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries undergoing intracoronary acetylcholine testing // *JACC Cardiovasc. Interv.* 2020. Vol. 13, N 16. P. 1865–1876. DOI: 10.1016/j.jcin.2020.05.009
121. Kim H. L., Jo S. H. Current evidence on long-term prognostic factors in vasospastic angina // *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10, N 18. P. 4270. DOI: 10.3390/jcm10184270
- in vasospastic angina: A two by two factorial, pilot randomized study. *Clin Cardiol.* 2019; 42 (10): 899–907. DOI: 10.1002/clc.23239
118. Kook H., Hong S. J., Yang K. S. et al. Comparison of nebivolol versus diltiazem in improving coronary artery spasm and quality of life in patients with hypertension and vasospastic angina: A prospective, randomized, double-blind pilot study. *PLoS One.* 2020; 15 (9): e0239039. DOI: 10.1371/journal.pone.0239039
119. Cardona-Guarache R., Pozen J., Jahangiri A. et al. Thoracic sympathectomy for severe refractory multivessel coronary artery spasm. *Am J Cardiol.* 2016; 117 (1): 159–161. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.10.018
120. Seitz A., Gardezy J., Pirozzolo G. et al. Long-term follow-up in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries undergoing intracoronary acetylcholine testing. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020; 13 (16): 1865–1876. DOI: 10.1016/j.jcin.2020.05.009
121. Kim H. L., Jo S. H. Current evidence on long-term prognostic factors in vasospastic angina. *J Clin Med.* 2021; 10 (18): 4270. DOI: 10.3390/jcm10184270

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Барсуков Антон Владимирович** — докт. мед. наук, профессор, заместитель главного врача по лечебно-диагностической работе АО «КардиоКлиника», 196105, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кузнецовская, д. 25, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, ORCID: 0000-0002-1943-9545, eLibrary SPIN: 1516-0095, Author ID: 698552, e-mail: avbarsukov@yandex.ru

**Кузнецов Михаил Валерьевич** — заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения АО «КардиоКлиника», 196105, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кузнецовская, д. 25, ORCID: 0000-0003-4523-1622, e-mail: kuznecov-mv@kardioklinika.ru

**Борисова Екатерина Викторовна** — докт. мед. наук, главный врач АО «КардиоКлиника», 196105, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кузнецовская, д. 25, ORCID: 0000-0002-0960-9627, eLibrary SPIN: 1694-8120, Author ID: 842693, e-mail: borisova-ev@kardioklinika.ru

#### Автор, ответственный за переписку

**Барсуков Антон Владимирович**  
Контактный телефон: +7(812)3310303  
e-mail: avbarsukov@yandex.ru

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Barsukov Anton V.** — M. D., D. Sc. (Medicine), Professor, Deputy Chief Physician of Kardioklinika, 25, Kuznetsovskaya str., Saint Petersburg, Russia, 196105, Senior Lecturer of the Hospital Therapy Department, S. M. Kirov Military Medical Academy, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, ORCID: 0000-0002-1943-9545, eLibrary SPIN: 1516-0095, Author ID: 698552, e-mail: avbarsukov@yandex.ru

**Kuznetsov Mikhail V.** — the Head of the X-ray Surgical Methods for Diagnosis and Treatment Department of Kardioklinika, 196105, Russia, Saint Petersburg, Kuznetsovskaya str, 25, ORCID: 0000-0003-4523-1622, e-mail: kuznecov-mv@kardioklinika.ru

**Borisova Ekaterina V.** — M. D., D. Sc. (Medicine), Chief Physician of Kardioklinika, 25, Kuznetsovskaya str., Saint Petersburg, Russia, 196105, ORCID: 0000-0002-0960-9627, eLibrary SPIN: 1694-8120, Author ID: 842693, e-mail: borisova-ev@kardioklinika.ru

#### Corresponding author

**Barsukov Anton V.**  
Contact phone: +7(812)3310303  
e-mail: avbarsukov@yandex.ru