

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ КОРОНАРНЫХ И ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ, ТРАДИЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МИКРОСОСУДИСТОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Соболева Г. Н., Федулов В. К., Самко А. Н., Левицкий И. В., Рогоза А. Н., Балахонова Т. В., Карпов Ю. А.

Цель. Изучить прогностическое значение нарушения вазомоторной функции эндотелия коронарных и периферических артерий и традиционных факторов риска в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с микрососудистой стенокардией (МСС) или кардиальным синдромом Х, ретроспективное 12-летнее наблюдение.

Материал и методы. В исследование включен 41 пациент с МСС (40 женщин/1 мужчина, средний возраст в момент включения $43 \pm 4,1$ лет, 15% курящих). Эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) коронарных артерий оценивали внутрикоронарным введением ацетилхолина, ЭЗВД плечевой артерии определяли с помощью ультразвука высокого разрешения в пробе с реактивной гиперемией.

Результаты. Выявлено, что в группе пациентов с исходной ЭЗВД плечевой артерии $<4,7\%$ достоверно выше риск сердечно-сосудистых осложнений ($p < 0,05$) на протяжении 9-18 лет наблюдения. Исходные показатели ЭЗВД коронарных артерий в настоящем исследовании не повлияли на показатели выживаемости без сердечно-сосудистых событий у больных МСС.

Заключение. Достоверное влияние на развитие сердечно-сосудистых событий в долгосрочном наблюдении за больными МСС оказали такие факторы как курение и дисфункция эндотелия плечевой артерии.

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 54–58

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-54-58>

Ключевые слова: прогноз микрососудистой стенокардии, эндотелиальная дисфункция, эндотелий-зависимая вазодилатация, проба с ацетилхолином.

Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва, Россия.

Соболева Г. Н.* — д.м.н., в.н.с. отдела ангиологии, Федулов В. К. — аспирант отдела ангиологии, Самко А. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эндоваскулярных методов лечения, Левицкий И. В. — к.м.н., с.н.с. отдела эндоваскулярных методов лечения, Рогоза А. Н. — д.б.н., профессор, руководитель отдела новых методов диагностики, Балахонова Т. В. — д.м.н., профессор, руководитель группы ультразвуковых методов исследования сосудов, Карпов Ю. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

soboleva_galina@inbox.ru

АГ — артериальная гипертензия, АЦХ — ацетилхолин, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, МСС — микрососудистая стенокардия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПА — плечевая артерия, САД — систолическое артериальное давление, ССС — сердечно-сосудистые события, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация.

Рукопись получена 04.04.2016

Рецензия получена 26.04.2016

Принята к публикации 18.05.2016

PROGNOSTIC VALUE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CORONARY AND BRACHIAL ARTERIES, AND COMMON RISK FACTORS IN DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH MICROVASCULAR ANGINA

Soboleva G. N., Fedulov V. K., Samko A. N., Levitsky I. V., Rogozha A. N., Balakhonova T. V., Karpov Yu. A.

Aim. To study prognostical significance of vasomotor disorder of coronary and brachial arteries, and traditional risk factors in development of cardiovascular complications in patients with microvascular angina (MVA) and cardiac syndrome X; a retrospective 12-year observation.

Material and methods. Totally, 41 patient included, with MVA (40 females/1 male), mean age at the moment of inclusion $43 \pm 4,1$ y.o., 15% smokers). Endothelium-dependent vasodilation (EDV) of coronary arteries was assessed via intracoronary acetylcholine load, EDV of brachial artery — via high-resolution ultrasound in active hyperemia test.

Results. It was found that in brachial EDV $<4,7\%$ group the risk of cardiovascular complications ($p < 0,05$) is higher for 9-18 years of observation. Baseline EDV of coronary arteries in the study did not influence survival rate in MVA patients.

Conclusion. Significant influence on cardiovascular events occurring in long-term follow-up of MVA patients, had the risk factors as smoking and brachial artery endothelial dysfunction.

Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 54–58

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-54-58>

Key words: microvascular angina prognosis, endothelial dysfunction, endothelium-dependent vasodilation, acetylcholine test.

A. L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Research-and-Production Complex, Moscow, Russia.

Нарушение функции эндотелия играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса, пролиферации гладкомышечных клеток, агрегации тромбоцитов, адгезии лейкоцитов и моноцитов, в балансе про- и антикоагулянтных факторов — кардинальных процессов, инициирующих атеросклероз и его прогрессирование [1]. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) доказано как на стадии сформированных атеро-

склеротических изменений в сосудах, так и у пациентов с различными традиционными факторами риска атеросклероза [2, 3], что позволяет считать эндотелий не только мишенью, но и медиатором атеросклероза, рассматривать возможность включения функции эндотелия в расчет сердечно-сосудистого риска. Метод оценки ЭЗВД плечевой артерии (ПА) в ультразвуковом тесте с реактивной гиперемией [4], предложенный

более 20 лет назад, оказался не только наиболее адаптированным к клиническим условиям, но и наиболее информативным в скрининге больных с субклиническим атеросклерозом (популяционные исследования CHS и MESA) и в демонстрации прогностической значимости в отношении развития сердечно-сосудистых событий (ССС) у больных с атеросклерозом коронарных (КА) и периферических артерий [5, 6]. В последнем метаанализе, основанном на 35 исследованиях прогностического значения ЭЗВД ПА [7], было продемонстрировано, что отклонение показателя ЭЗВД даже на 1 SD удваивает риск ССС, причем независимо от методики проведения теста — дистальной или проксимальной окклюзии ПА. Несмотря на весомый пласт исследований, доказавших вклад дисфункции эндотелия в прогнозе развития ССС, до сих пор не представлен аналогичный анализ для больных микрососудистой стенокардией (МСС), ранее называемой кардиальный синдром Х. Ишемия миокарда при этом заболевании развивается при неизменных КА вследствие дисфункции эндотелия КА, в т.ч. на уровне микроциркуляции [8, 9]. С учетом значимого вклада дисфункции эндотелия КА в развитие ишемии миокарда у больных МСС представляется целесообразным изучить прогностическое значение показателей ЭЗВД КА и периферических артерий в развитии ССС в этой группе больных. Целью настоящего исследования явилось изучение прогностического значения дисфункции эндотелия КА и ПА, традиционных факторов риска у больных МСС в длительном ретроспективном наблюдении.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол внутрикоронарного введения ацетилхолина (АЦХ) был одобрен Этическим комитетом ФГБУ РКНПК МЗ РФ. Все больные давали письменное информированное согласие на проведение теста с АЦХ. В ретроспективное исследование включались пациенты, которым в период с 1995 по 2003 гг в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова по результатам клинико-инструментального обследования был выставлен диагноз МСС (или кардиальный синдром Х), в последующем находившиеся под наблюдением в отделе ангиологии в течение 9-18 лет, средняя длительность наблюдения составила 12 лет.

Критерии включения: возраст пациентов от 30 до 60 лет, с подтверждением диагноза МСС (синдром стенокардии, неизменные по данным коронароангиографии (КАГ) КА и верификация ишемии миокарда по нагрузочным тестам). Критерии исключения: артериальная гипертензия (АГ), инфаркт миокарда (ИМ) за 3 месяца до исследования; приобретенные или врожденные пороки сердца; нарушение мозгового кровообращения за 3 месяца до исследования; сахарный диа-

бет 1 или 2 типов; хроническая почечная и сердечная недостаточность; аутоиммунные, воспалительные и онкологические заболевания. Всем пациентам на момент включения в исследование проводились:

А. Общеклинические методы обследования: общий и биохимический анализ крови, ЭКГ в 12 отведениях, рентгенография органов грудной клетки, двухмерная Эхо-КГ (В/М-режимах) с определением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м²) и относительной толщины стенки миокарда ЛЖ (ОТС) по рекомендациям Российского медицинского общества по АГ (2008г), холтеровское 24-часовое мониторирование ЭКГ, тест с физической нагрузкой (ВЭМ-проба), однофотонная эмиссионная компьютерная томография сердца.

Б. Специальные методы обследования:

- Определение ЭЗВД ПА ультразвуком высокого разрешения с реактивной гиперемией по методу Celermajer DS [4] проводили в Отделе новых методов диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова (руководитель отдела — проф. А. Н. Рогоза, руководитель группы УЗ-методов исследований сосудов — проф. Т.В. Балахнова) по протоколу, описанному нами ранее [2]. Изменения диаметра правой ПА оценивали с помощью линейного датчика 7 МГц с фазированной решеткой УЗ-системы Acuson 128xP10. ПА лоцировалась в продольном сечении на 2-15 см выше локтевого сгиба. Вызванную потоком крови ЭЗВД ПА определяли во время реактивной гиперемии (РГ), вызванной пятиминутной окклюзией ПА с помощью пневмоманжеты. Реакцию эндотелия ПА оценивали как разницу между диаметром в покое и в фазу гиперемии (максимальным диаметром), соотношенную к диаметру в покое (%).

- Определение ЭЗВД КА внутрикоронарным введением АЦХ. Исследования проводили совместно с сотрудниками отдела эндоваскулярных методов лечения (руководитель — профессор А.Н. Самко). За 48 ч до исследования отменяли бета-блокаторы, нитраты и антагонисты Ca²⁺. КАГ проводилась по методике М. Judkins, после выполнения стандартной КАГ при отсутствии противопоказаний (стенозы ствола левой КА и стенозы КА более 50%) выполнялся тест с АЦХ, протокол которого описан нами ранее [8]. Суммарная доза экспозиции составила для 1 пациента от 720 до 1000 mGy. ЭЗВД КА оценивали как:

$$\text{ЭЗВД} = \frac{D(\text{ацх}) - D(\text{исх})}{D(\text{исх})} \times 100\%,$$

где D(исх) — диаметр исходный, D(ацх) — диаметр после внутрикоронарного введения АЦХ. Таким образом, чем меньше значение ЭЗВД КА, тем ниже опосредованный эндотелием вазодилаторный ответ, а при отрицательных значениях — выраженнее спазм. После выписки больным была рекомендована терапия нитратами пролонгированного действия, антагонистами кальция, β-блокаторами. За время наблюдения со всеми пациентами связывались по телефону с периодич-

Таблица 1
Клиническая характеристика больных с МСС (n=41)

Показатель	M±SD
Возраст, лет	43,0±4,1
Пол, м/ж	1/40
ИМТ, кг/м ²	26,0±1,2
Длительность заболевания, лет	3,0±0,6
АД, мм рт.ст.	132/81
Курение, %	15
Общий холестерин, ммоль/л	6,1±1,2
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1,2±0,8
Триглицериды, ммоль/л	1,3±0,1
ЭЗВД ПА, %	4,3±1,7
Наличие дисфункция эндотелия КА (спазм на АЦХ, %)	78

Сокращения: АД — артериальное давление, АЦХ — ацетилхолин, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, МСС — микрососудистая стенокардия, ПА — плечевая артерия, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация.

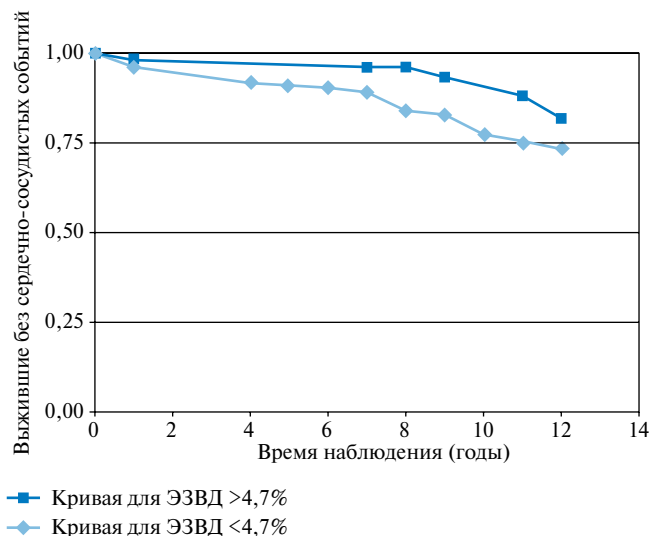


Рис. 1. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от показателей ЭЗВД ПА.

Сокращения: ПА — плечевая артерия, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация.

ностью 1 раз в 3 месяца, при этом контролировалась приверженность к лечению, отслеживалась частота развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе по данным представленных медицинских документов. В качестве конечных точек были выбраны смерть, ИМ или инсульт (ишемического или геморрагического генеза), прогрессирование клинических проявлений основного заболевания, потребовавшее реваскуляризации миокарда. Указанные события в качестве конечных точек подтверждались соответствующей медицинской документацией.

Статистический анализ. Ввод результатов в базу данных производился в системе Access MSOffice, их редактирование и статистический анализ осуществлялся в системе статистического анализа данных и извлече-

ния информации SAS (Statistical Analysis System). Описательные числовые характеристики исследуемых переменных: средние, частоты, стандартные отклонения и стандартные ошибки получались с помощью процедур PROC SUMMARY, PROC UNIVARIATE, PROC FREQ. Анализ выживаемости проводился с помощью метода Каплана-Мейера и регрессионной модели пропорционального риска (Кокса). Использовались стандартные критерии значимости: χ^2 , t-тест Стьюдента (двухвыборочный) и критерий Фишера (F-тест) дисперсионного анализа, а также критерий χ^2 Вальда в модели Кокса и непараметрические критерии Вилкоксона и максимального правдоподобия в методе Каплана-Мейера. Для оценки относительного риска в модели Кокса строились 95% доверительные интервалы.

Результаты

В исследование включен 41 пациент с верифицированным диагнозом МСС, клиническая характеристика которых на момент включения представлена в таблице 1.

Снижение показателя ЭЗВД ПА менее 4,3% было выявлено у 72% пациентов с МСС, у 78% пациентов отмечалось нарушение ЭЗВД КА при внутрикoronарном введении АЦХ.

Ретроспективный анализ больных с МСС выявил развитие в течение 12 лет наблюдения 13 ССС (у 32% больных): нефатальный ИМ — 11 (26,8%), нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) ишемического генеза — 2 (4,9%), смертей — 0. Диагноз ИМ выставлялся в период госпитализации больных с учетом динамики кардиоспецифических ферментов, ЭКГ и показателей ЭхоКГ. Диагноз ОНМК подтверждался также во время госпитализации с учетом данных МРТ головного мозга.

Функции “дожития без ССС” была оценена с помощью построения таблиц жизни и кривых Каплана-Мейера (рис. 1). Анализ показал, что в первый год наблюдения “выживаемость без ССС” в группах с низким и высоким ЭЗВД составила 0,96 и 0,98, т.е. практически не отличалась. Однако уже через 8 лет наблюдения отличия в показателях выживаемости были более значимы — 0,79 и 0,95 в группах с низким и высоким ЭЗВД, соответственно ($p < 0,05$). Однако через 11–12 лет разница в показателях выживаемости сокращалась и составила 0,73 и 0,78 в группах с низким и высоким ЭЗВД, соответственно ($p > 0,05$). Таким образом, ЭЗВД ПА имеет значение в прогнозе осложнений через 5–8 лет, и при более высоком ЭЗВД ПА (более 4,7%) риск развития ССС ниже. В более отдаленном прогнозе значимость ЭЗВД ПА снижается и выживаемость “без ССС” определяют целый ряд других “возрастных” факторов.

Аналогичный анализ был выполнен и в отношении прогностической значимости ЭЗВД КА. Пациенты были разделены на две группы: с наличием вазодилаторного ответа на внутрикoronарное введение

Таблица 2

Влияние факторов риска на развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных МСС в течение 12 лет наблюдения

Показатель	Оценка значения параметра	Стандартная ошибка	Границы ДИ		Отношение рисков	p
Возраст	0,63	0,12	0,15	1,73	0,87	0,89
Пол	-0,04	0,23	0,36	17,2	0,65	0,84
ИМТ	0,06	0,42	0,19	11,78	0,71	0,98
Наследственность	0,13	0,43	0,64	1,93	0,87	0,83
САД	-0,27	0,34	0,99	15,24	0,87	0,87
Курение	1,62	0,42	1,09	5,69	2,21	0,04*
ХС-ЛПНП	0,69	0,4	0,21	1,85	0,63	0,4
ЭЗВД ПА	1,53	0,74	1,13	13,24	3,01	0,002*
ТМЖП	-0,01	0,61	0,43	1,67	0,79	0,96

Примечание: * — $p < 0,005$.

Сокращения: АЦХ — ацетилхолин, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, МСС — микрососудистая стенокардия, ПА — плечевая артерия, САД — систолическое артериальное давление, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация.

АЦХ — группа наличия ЭЗВД (ЭЗВД+), и отсутствием подобной реакции (ЭЗВД-). Был проанализирован риск развития сердечно-сосудистых осложнений в обеих группах в течение последующих после госпитализации 10-12 лет.

Кривые выживаемости “без ССС” у пациентов с МСС в течение 12 лет, в зависимости от функционального состояния эндотелия КА представлены на рисунке 2.

На графике представлено, что уровень выживаемости в обеих группах практически одинаков при длительности наблюдения до 8 лет. К сожалению, из-за малочисленности группы пациентов с сохраненной функцией эндотелия КА срок наблюдения в данном случае не достиг 12 лет.

Для проверки влияния совокупности факторов на выживаемость “без событий” была применена регрессионная модель пропорционального риска Кокса (табл. 2). Анализ результатов регрессии модели Кокса показал, что наличие фактора курения, вне зависимости от количества выкуриваемых сигарет в сутки, влияет на функцию выживаемости без “событий” у пациентов, включенных в исследование ($p < 0,001$), но его влияние ограничено, уровень доверительного интервала находится в пределах 1,09-5,69. Значение критерия $p < 0,05$ для таких описательных характеристик групп как возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), отягощенная наследственность, уровень САД, ЛПНП, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) превышает 0,05 и они не имеют статистически значимого влияния на выживаемость “без событий” в группе.

Статистически значимо на выживаемость “без событий” влиял показатель ЭЗВД ПА ($p < 0,04$): влияет на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с уровнем ЭЗВД менее 4,7%, уровень доверительного интервала находится в пределах 1,13-13,24. Таким образом, у пациентов с низким уровнем ЭЗВД ПА снижается выживаемость без ССС примерно на 30%.

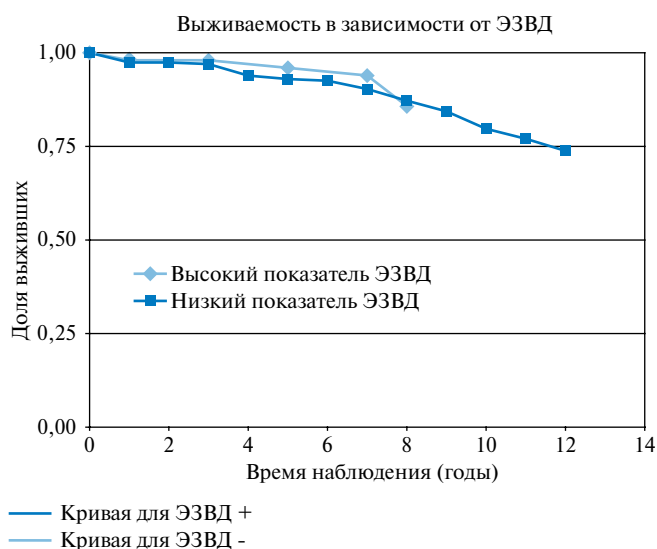


Рис. 2. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от показателей ЭЗВД КА.

Сокращения: КА — коронарные артерии, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация.

Обсуждение

В настоящее время МСС уже не является редким заболеванием — во всем мире ежегодно выявляются миллионы больных (в основном женщины) с приступами стенокардии в отсутствие гемодинамически значимых стенозов в КА, в среднем эти больные составляют около 11% среди всех больных с интактными КА [10]. От 5 до 25% случаев ИМ по данным крупных регистров развиваются при малоизмененных КА, что подтверждалось не только прижизненной коронарографией, внутрисосудистым ультразвуковым исследованием, но и данными аутопсии [11]. Несмотря на сходство МСС в клинических проявлениях с ишемической болезнью сердца, обусловленной обструкцией КА, различие между этими заболеваниями заключается в патофизиологии ишемии миокарда: в случае МСС осно-

полагающим является нарушение кровообращения на уровне микроциркуляции. Несомненно, это различие должно проявляться и на выживаемости больных с соответствующими формами ишемической болезни сердца, но к настоящему времени такое сравнительное исследование не проводилось. Каким же оказался прогноз у больных МСС в отсутствие атеросклероза КА, АГ и дислипидемии? Наше исследование продемонстрировало достаточно высокий риск развития нефатального ИМ — в 26,8% случаев и нефатального ОНМК — в 4,9% случаев у больных МСС в течение длительного периода наблюдения (от 9 до 18 лет), что позволяет определить больных с МСС как группу определенного сердечно-сосудистого риска, требующего клинического мониторинга и адекватного фармакологического вмешательства. Неблагоприятный прогноз, сопряженный с 52 и 85% повышением риска развития ССС (сердечно-сосудистой смерти, ИМ, сердечной недостаточности или НМК) для мужчин и женщин, соответственно, был также продемонстрирован в крупном исследовании (11223 пациентов), проведенном в Дании [12]. Что же определяет риск развития ССС у больных с МСС — традиционные факторы риска или дисфункция эндотелия?

Результаты нашего исследования показали существенное различие в прогностической значимости показателей ЭЗВД ПА и КА для больных МСС — неоспоримое влияние на выживаемость “без событий” влиял показатель ЭЗВД ПА (менее 4,7%). Прежде всего, этот факт объясняется снижением показателей ЭЗВД ПА у всех пациентов на этапе включения в исследование, в то время как снижение ЭЗВД КА выявлено было у 78% обследованных нами больных. С позиции современных исследований полученный нами результат не уменьшает прогностическое значение ЭЗВД КА — скорее произошла недооценка состояния эндотелия сосудов микроциркуляции вследствие недостаточного методического оснащения

(интракоронарного ультразвукового исследования) на момент проведения исследования. Как показало исследование WISE [13], дополнение интракоронарного введения АЦХ расчетом сопротивления в сосудах микроциркуляции позволило доказать независимое прогностическое значение дисфункции эндотелия КА в развитии неблагоприятных ССС (смерти, ОКС, ИМ, ОНМК, госпитализации в связи с сердечной недостаточностью) спустя 5 лет наблюдения. По результатам исследования WISE был сформулирован один из главных выводов: высокий сердечно-сосудистый риск в группе больных МСС обусловлен эндотелиальной дисфункцией, недоступной к оценке традиционной КАГ. В нашем исследовании из-за отсутствия технической возможности роль микроциркуляции в патогенезе ишемии миокарда у больных МСС не оценена. Современные методологические возможности в оценке миокардиальной микроциркуляции позволили признать роль нарушений в этой системе в становлении сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией [14]. С учетом генерализованного характера дисфункции эндотелия у больных МСС, с высокой долей вероятности можно предполагать нарушение кровообращения на уровне микроциркуляции и в других жизненно важных органах в этой группе больных, так как нефатальное ОНМК было нами выявлено при длительном наблюдении у 4,9% больных.

Заключение

При длительном наблюдении у 26,8% больных МСС развивается нефатальный ИМ и у 4,9% — нефатальное ОНМК. Курение и показатель ЭЗВД ПА <4,7% снижают выживаемость без ССС у больных с МСС. Показатель ЭЗВД КА без расчета параметров микроциркуляции миокарда не продемонстрировал в группе больных МСС прогностическую значимость в развитии ССС.

Литература

- Matsuzawa Y, Guddeti RR, Kwon TG, et al. Secondary prevention strategy of cardiovascular disease using endothelial function testing. *Circ J*. 2015; 79: 685-94.
- Ivanova OV, Balakhonova TV, Soboleva GN, et al. Status endothelium-dependent vasodilation in patients with hypertension, evaluated using high resolution ultrasound. *Kardiologiya* 1997; 7: 41-6. Russian. (Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. *Кардиология* 1997; 7: 41-6).
- Hamburg N, Palmisano J, Larson M, et al. Relation of brachial and digital measures of vascular function in the community: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2011; 57: 390-6.
- Celermajer D, Sorensen K, Gooch V. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
- Gutiérrez E, Flammer A, Lerman L, et al. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34: 3175-81.
- Lind L, Berglund L, Larsson A, et al. Endothelial function in resistance and conduit arteries and 5-year risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2011; 123: 1545-51.
- Yasushi M, Taek-Geun K, Ryan J, et al. Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e002270.
- Pershukov IV, Samko AN, Pavlov NA, et al. Endothelium-dependent and endothelium-independent functions of normal or near normal coronary arteries in patients with chest pain. *Kardiologiya* 2000; 1: 13-9. Russian. (Першуков И.В., Самко А.Н., Павлов Н.А. и др. Состояние эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой функций неизмененных и малоизмененных коронарных артерий у больных с болевым синдромом в грудной клетке. *Кардиология* 2000; 1: 13-9).
- Bong-Ki L, Hong-Seok L, William F, et al. Invasive Evaluation of Patients With Angina in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease. *Circulation* 2015; 131: 1054-60.
- VermeltfoortHYPERLINK “http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Vermeltfoort%20IA%22%5BAuthor%5D” HYPERLINK “http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Vermeltfoort%20IA%22%5BAuthor%5D” I, RajmakersHYPERLINK “http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Rajmakers%20PG%22%5BAuthor%5D” HYPERLINK “http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Rajmakers%20PG%22%5BAuthor%5D” P, RiphagenHYPERLINK “http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Riphagen%20II%22%5BAuthor%5D” HYPERLINK “http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Riphagen%20II%22%5BAuthor%5D” I, et al. Definitions and incidence of cardiac syndrome X: review and analysis of clinical data. *Clin Res Cardiol* 2010; 99: 475-81.
- Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J* 2015; 36: 475-81.
- Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012; 33: 734-44.
- Pepine C, Anderson R, Sharaf B, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia: results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2825-32.
- Lee JF, Barrett-O'Keefe Z, Garten R, et al. Evidence of microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart* 2016; 102: 278-84.