

КАРДИАЛЬНЫЙ СИНДРОМ X. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ВОЗМОЖНОСТЬ ЕГО СКРИНИНГОВОЙ ВЕРИФИКАЦИИ ПУТЁМ ИЗУЧЕНИЯ АКТИВНОСТИ $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -ПРОТИВОТРАНСПОРТА В МЕМБРАНЕ ЭРИТРОЦИТА

Владимир Николаевич Ослопов, Юлия Владимировна Ослопова, Даниил Валерьевич Борисов*

Казанский государственный медицинский университет

Реферат

Существуют различные патофизиологические механизмы, в разной степени ответственные за развитие кардиального синдрома X. Наиболее значимый из них — дисфункция эндотелия и гладкомышечных клеток. Такая дисфункция может усиливать вазоконстрикцию и ослаблять вазодилатацию (как эндотелий-зависимую, так и эндотелий-независимую), что в конечном счёте приводит к коронарной микрососудистой дисфункции, лежащей в основе патогенеза кардиального синдрома X. Наряду с другими возможными патогенетическими механизмами этого синдрома весьма интересно изучение вопроса о значении увеличенной активности $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта в клеточной мембране в его патогенезе. Установлено, что значительное количество пациентов с кардиальным синдромом X имеют повышенную активность $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта, маркера активности $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -обменника *in vitro*. Следовательно, у пациентов с ишемической болезнью сердца необходимо исследовать скорость $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта, так как её высокие показатели свидетельствуют о большой вероятности наличия кардиального синдрома X, то есть ишемической болезни сердца, при которой отсутствует анатомическое поражение венечных артерий сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, кардиальный синдром X, коронарная микрососудистая дисфункция, $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорт.

CARDIAC SYNDROME X. THE POSSIBLE ROLE OF $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -COUNTERTRANSPORT ACTIVITY AND OTHER PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS IN PATHOGENESIS V.N. Osloпов, Y.V. Osloпова, D.V. Borisov. *Kazan State Medical University, Kazan, Russia.* There are numerous pathophysiological mechanisms unequally responsible for the cardiac syndrome X development. The most important is endothelium and smooth muscle cells dysfunction that can intensify vasoconstriction and depress both endothelium-dependant and endothelium-independent vasodilatation, finally leading to coronary micro vascular dysfunction as the basis of the cardiac syndrome X pathogenesis. Together with other possible mechanisms of pathogenesis, studying the importance of increased cell membrane $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -countertransport activity seems promising. It was found that a significant number of patients with cardiac syndrome X have increased $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -countertransport activity, which is an *in vitro* marker of $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -antiporter. Therefore, it is important to measure $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -countertransport speed in patients with coronary heart disease, because its high levels increases the chance for cardiac syndrome X, which is a coronary heart disease with no anatomic signs of coronary arteries involvement. **Keywords:** coronary heart disease, cardiac syndrome X, coronary microvascular dysfunction, $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -countertransport.

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания — ведущая причина инвалидизации и смертности взрослого населения. В последнее время в медицинской литературе всё больше внимания уделяют относительно новому патологическому состоянию — кардиальному синдрому X (КСХ), особому варианту ишемической болезни сердца (ИБС). Единое мнение о причинах возникновения КСХ и патогенетических признаках, объединяющих пациентов, страдающих данным заболеванием, отсутствует, вследствие чего встаёт вопрос об обработке и систематизации информации относительно возможных патофизиологических предпосылок возникновения КСХ, что, несомненно, поможет найти новые подходы к его диагностике и лечению.

КСХ — патологическое состояние, характеризующееся наличием признаков ишемии миокарда [типичных приступов стенокардии и депрессии сегмента $ST \geq 1,5$ мм (0,15 мВ) продолжительностью более 1 мин, установленной при 48-часовом мониторингировании электрокардиограммы] на фоне отсутствия атеросклероза

коронарных артерий и спазма эпикардиальных венечных артерий при коронарографии. Для обозначения данного состояния используют русскоязычные и иноязычные термины: кардиалгический (кардиальный) синдром X, болезнь малых сосудов, стенокардия с поражением сосудов малого диаметра, микроваскулярная болезнь, синдром Джорлина-Лайкоффа и др. Наиболее распространённым и соответствующим современному взгляду на данную проблему можно считать определение «кардиалгический синдром X» [3]. Оно указывает на основной клинический синдром заболевания — боль в левой половине грудной клетки, а также отражает сложность понимания этиологии и патогенетических механизмов этой патологии.

Часть исследователей считают, что КСХ представляет собой комбинацию нескольких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и поражает около 20% населения развитых стран [29, 34]. Lanza и соавт. предложили переименовать КСХ в «стабильную первичную дисфункцию коронарных микрососудов» [41]. Это предложение было сделано на основании того, что нарушения в коронарной микроциркуляции являются вероятной причиной КСХ и стенокар-

дии. Рядом исследований было показано, что у пациентов с КСХ существует патология коронарных микрососудов [22, 24, 26, 45]. При этом некоторые учёные отмечают, что расстройства болевой чувствительности также играют важную роль в определении клинического синдрома у большинства из этих пациентов [35, 36].

Микрососудистые дисфункции

Основная проблема оценки коронарной микроциркуляции заключается в том, что структура и функции малых коронарных сосудов не могут быть изучены непосредственно (прямыми методами). Таким образом, попытки доказать наличие патологии коронарных микрососудов при КСХ основывались на двух видах исследований:

- тех, в которых оценивали реакцию коронарного кровотока на вазоактивные раздражители или резистентность к ним венечных сосудов, зависящую от целостности микрососудов;
- тех, чьей целью было непосредственное доказательство наличия ишемии миокарда.

Для оценки функций коронарных микрососудов у пациентов с КСХ были использованы и вазоконстрикторы, и вазодилататоры. Исследования роли вазодилататоров выявляли роль эндотелий-независимых [45] и эндотелий-зависимых механизмов [24].

Оценка ишемии миокарда

В классическом определении КСХ основным признаком ишемии миокарда служит депрессия сегмента *ST* при нагрузочных пробах. Кроме того, как уже упоминалось выше, у пациентов с КСХ депрессия сегмента *ST* может быть вызвана предсердной стимуляцией или препаратами, индуцирующими ишемию, также она может быть обнаружена с помощью 48-часового мониторингирования по Холтеру.

Обратимые дефекты перфузии при нагрузочной сцинтиграфии миокарда с ^{201}Tl могут быть выявлены приблизительно у 50–90% пациентов с КСХ [49].

Некоторые авторы, однако, ставят под сомнение микрососудистое/ишемическое происхождение этих признаков, возражая, что доказательства ишемии миокарда требуют наличия более специфичных и убедительных данных, включая типичные метаболические изменения и нарушения сократимости стенки левого желудочка [15].

Исследование Buchthal и соавт. [12], оценивающее метаболизм фосфора-31 в миокарде с помощью магнитно-резонансной спектроскопии, показало типичные для ишемии метаболические изменения во время пробы на сжатие кулака (*handgrip test*) у 20% женщин с КСХ, такое же соотношение выявлено в группе больных ИБС.

Так как использовался мягкий стрессовый фактор, а анализу подвергалась только область левой коронарной артерии и передней нисходящей артерии, можно утверждать, что доля больных с признаками ишемии миокарда могла бы

быть выше, если бы нагрузка была сильнее или же другие области сердца могли быть подвергнуты анализу.

Maseri и соавт. [42] правдоподобно объяснили трудности в выявлении дисфункции левого желудочка сердца, а также метаболитов, указывающих на ишемию миокарда, с помощью обычных диагностических методов, предположив, что у пациентов с КСХ очаги микрососудистой дисфункции распределены по миокарду неравномерно и далеко не диффузно. Это означает, что небольшие участки левого желудочка со сниженной функцией, как правило, перекрываются смежными зонами миокарда с нормальной или даже усиленной функцией. Аналогичным образом, метаболиты, указывающие на ишемию, высвобождаются небольшими ишемизированными участками и не могут быть обнаружены, так как их концентрация в коронарных сосудах падает после смешения крови из ишемизированных и неишемизированных участков миокарда. Эта ситуация контрастирует с таковой у пациентов с ограничивающим кровоток стенозом эпикардальных сосудов, у которых пробы с нагрузкой вызывают ишемию обширных участков субэндокарда, что проявляется нарушением функций левого желудочка и метаболическими изменениями, характерными для ишемии.

Гипотеза о том, что очаги микрососудистой патологии могут быть неравномерно распределены в миокарде пациентов с КСХ, была подтверждена в исследованиях с позитронно-эмиссионной томографией, которые показали более высокую гетерогенность коронарного кровотока между небольшими участками миокарда после введения дипиридамола пациентам с КСХ по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы [27].

Механизмы микрососудистой дисфункции

Было описано несколько причин, потенциально способных вызывать нарушения в коронарной микроциркуляции у пациентов с КСХ. Как уже было отмечено, традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию и сахарный диабет, вероятно, способствуют коронарной микрососудистой дисфункции, в частности путём повреждения эндотелий-зависимой вазодилатации. Кроме того, другие нарушения, способные привести к эндотелиальной дисфункции, были зарегистрированы у пациентов с КСХ, включая резистентность к инсулину [11], дефицит эстрогенов (у женщин) [46] и хроническое воспаление [38].

Также высказано предположение, что усиление адренергических влияний играет определённую роль в патогенезе КСХ, а нарушение потребления сердцем метаболитов бензилгванидина, указывающее на патологию обмена норадреналина в симпатических нервных окончаниях сердца, было обнаружено у 75% пациентов [35].

Таким образом, существуют различные пато-



Рис. 1. Схема основных патогенетических механизмов и функциональных нарушений, вариабельно способствующих микрососудистой дисфункции у пациентов с кардиальным синдромом X (адаптировано из [40]).

физиологические механизмы, в разной степени ответственные за развитие КСХ. Наиболее значимые из них — дисфункция эндотелия (в результате инсулинорезистентности, хронического воспаления, дефицита эстрогенов и др.) и нарушение функций гладкомышечных клеток (вследствие адренергической дисфункции, артериальной гипертензии, нарушения работы $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -обменника и др.). Дисфункция эндотелия и гладкомышечных клеток может усиливать вазоконстрикцию и ослаблять вазодилатацию (как эндотелий-зависимую, так и эндотелий-независимую), что в конечном счёте приводит к коронарной микрососудистой дисфункции, лежащей в основе патогенеза КСХ (рис. 1).

Инсулинорезистентность. Связь кардиального синдрома X и метаболического синдрома

Дисфункция эндотелия — важный механизм нарушения кровотока в мелких коронарных сосудах [32]. Она вызывает генерализованные расстройства функционирования гладкомышечных структур, что подтверждается у пациентов с КСХ наличием подобных нарушений в других органах и системах [1, 4]. С дисфункцией эндотелия тесно связано такое патологическое состояние, как инсулинорезистентность — нарушение биологического действия инсулина на рецепторном и пострецепторном уровнях с компенсаторной гиперинсулинемией, что ведёт к нарушению всех видов обмена. На фоне гиперинсулинемии увеличивается образование эндотелием вазоконстрикторных веществ (эндотелина-1 и тромбосана A2), снижается синтез оксида азота и простациклина, оказывающих вазодилатирующее действие [47].

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия лежат в основе такого патологического состояния, как метаболический синдром. В связи с этим некоторые исследователи при изучении

патогенеза КСХ отдают приоритет в нём метаболическому синдрому [5].

Нарушение восприятия внутрисердечной боли

Микрососудистая дисфункция у пациентов с КСХ может вызывать повторные эпизоды снижения коронарного кровотока, что индуцирует изменения как в эфферентных, так и в афферентных нервных волокнах. Нарушение функций эфферентных адренергических волокон можно обнаружить по снижению потребления сердцем метайодобензилгуанидина, в то время как нарушение функций афферентных волокон способно привести к увеличению генерации и проведения болевых импульсов (повышенная чувствительность к внутрисердечной боли). В свою очередь аномальная активность адренергических волокон может влиять на функционирование микрососудов. Патогенетические механизмы, отличные от микрососудистой дисфункции, могут быть ответственными за первичные нарушения нервных волокон сердца, приводящие к той же клинической картине (рис. 2) [36].

$\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорт в патогенезе кардиального синдрома X

Наряду с другими возможными патогенетическими механизмами КСХ весьма интересно изучение вопроса о значении увеличенной активности $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта ($\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$) в его патогенезе.

Хорошо известно, что большая скорость $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в мембране эритроцита (более 390 мкМ Li на 1 л клеток в час) — маркёр так называемых мембранных нарушений, составляющих основу такого широко распространённого заболевания современного человека, как гипертоническая болезнь [7, 14]. В клетках при этом накапливается избыток Ca^{2+} , и возникает (вторично

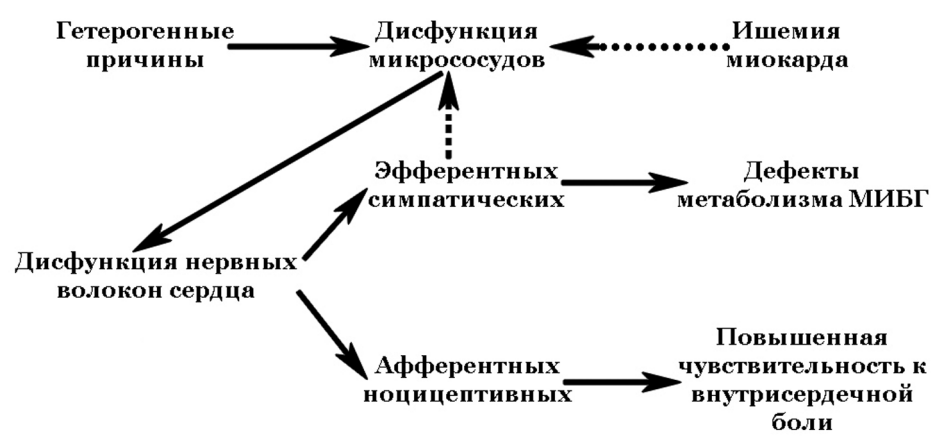


Рис. 2. Возможные отношения между микрососудистой дисфункцией и патологией нервных волокон сердца у больных с кардиальным синдромом X (адаптировано из [40]). МИБГ — метайодобензилгуанидин.

по отношению к мембранным нарушениям) инсулинорезистентность.

В литературе появились публикации о том, что при КСХ также обнаруживают большие величины скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$. Так, исследование А. Gaspardone и соавт. [28] показало, что скорость $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ была значительно выше у пациентов с КСХ по сравнению с контрольной группой, при этом уровень артериального давления у них был нормальным (рис. 3). Следует отметить, что 14 из 15 обследованных пациентов с КСХ имели скорость $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ значительно выше средних значений (+2SD) скоростей в контрольной группе (что соответствует 97,5% здоровой популяции).

Также был проведён сравнительный анализ результатов, полученных в исследовании А. Gaspardone, с распределением скоростей $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в популяции у здоровых людей и у пациентов,

страдающих артериальной гипертензией, согласно данным клинического исследования М. Canessa [14] и популяционного исследования В.Н. Ослопова [6] (рис. 4).

Таким образом, вполне очевидно, что у больных КСХ значение скоростей $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ почти вдвое выше, чем у здоровых людей, и значительно выше, чем у пациентов, страдающих артериальной гипертензией. Скорость же $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$, в свою очередь, служит маркёром активности $\text{Na}^+\text{-H}^+\text{-обменника}$ *in vitro*.

$\text{Na}^+\text{-H}^+\text{-обменник}$ — наиболее важная клеточная система контроля внутриклеточного водородного показателя, играющая главную роль в регуляции гомеостаза внутриклеточной концентрации кальция. Повышенная активность $\text{Na}^+\text{-H}^+\text{-обменника}$ представляет собой ключ для связывания воедино многих, явно различных

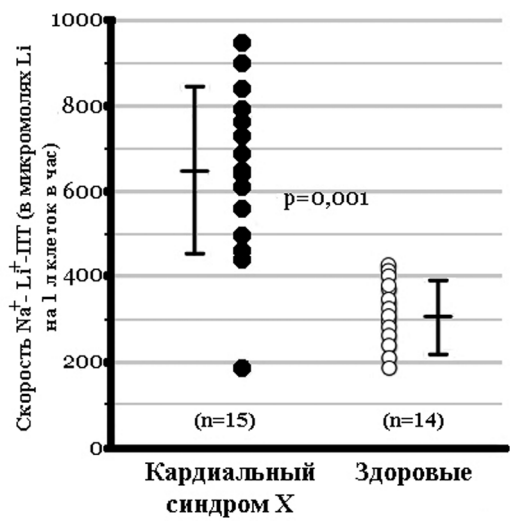


Рис. 3. Активность $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-противотранспорта}$ ($\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$) в эритроцитах пациентов с кардиальным синдромом X и в контрольной группе (адаптировано из [28]).

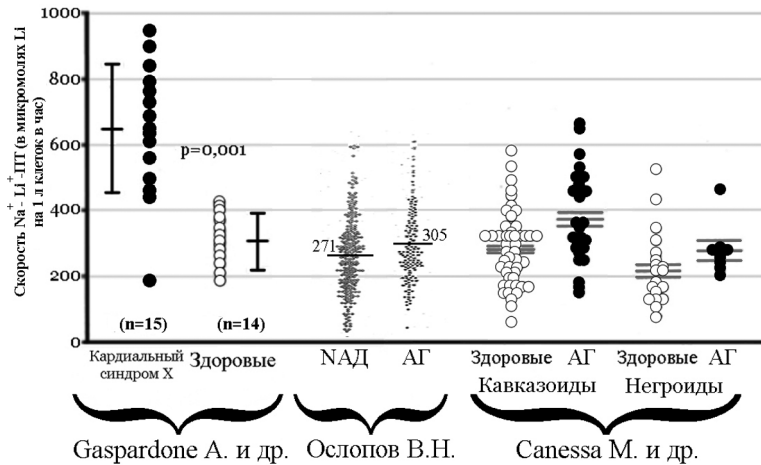


Рис. 4. Сопоставление величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта ($\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -ПТ) в эритроцитах у больных с кардиальным синдромом X, артериальной гипертензией (АГ) и людей с нормальным артериальным давлением (НАД) (адаптировано из [6, 14, 28]).

частей этого интересного синдрома. Действительно, дисфункция преартериол, гиперинсулинемия и преобладание симпатической активности, обычно наблюдаемые у пациентов с КСХ, могут быть объяснены повышенной активностью $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -обменника.

Стимуляция $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -обменника приводит к защелачиванию внутриклеточного пространства и повышению концентрации свободного кальция внутри клетки. Эти изменения могут вызвать повышение тонуса микрососудов и чувствительности к сосудосуживающим стимулам [28].

Следовательно, у больных с ИБС необходимо исследовать скорость $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -ПТ, так как её высокие показатели свидетельствуют о большой вероятности наличия КСХ, при котором отсутствует поражение венечных артерий сердца.

Лечение больных кардиальным синдромом X

Лечение КСХ консервативное. Сердечные факторы риска [13] у пациентов с КСХ играют значительную роль в течении заболевания, в связи с этим изменение образа жизни становится краеугольным камнем лечения. Сердечная реабилитация может быть рекомендована многим пациентам, ограничивающим физическую активность с целью минимизации проявлений заболевания. Была продемонстрирована её эффективность: повышение толерантности к физической нагрузке и облегчение симптомов заболевания [25].

Терапия статинами может быть особенно эффективной у пациентов с наличием факторов риска развития атеросклероза и/или эндотелиальной дисфункции. Целевой уровень липопротеинов низкой плотности должен быть ниже 100 мг/дл (<2,6 ммоль/л), а при наличии сопутствующих заболеваний — менее 70 мг/дл (<1,8 ммоль/л). Статины могут улучшить функции эндотелия с помощью липид-независимых механизмов (противовоспалительные и антиок-

сидантные свойства, способность восстанавливать оксид азота) [10, 33].

Нет клинических исследований, подтверждающих эффективность нитратов в терапии пациентов с КСХ. Наблюдения показывают, что влияние нитратов на частоту приступов стенокардии и их продолжительность у таких пациентов может быть непредсказуемым, хотя многим они приносят облегчение.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, а также блокаторы рецепторов ангиотензина II [30] улучшают эндотелий-зависимую релаксацию коронарных артерий за счёт увеличения доступности оксида азота [48]. Патогенетически обоснованным считают применение препаратов, вызывающих селективную блокаду рецепторов к ангиотензину II [8].

До двух третей пациентов с КСХ отмечают эффективность β -адреноблокаторов в купировании симптомов стенокардии, хотя результаты исследований варьируют [31]. β -Адреноблокаторы, в частности атенолол, уменьшают количество и тяжесть приступов стенокардии, улучшают функциональный статус пациентов с КСХ [37]. β -Адреноблокаторы нового поколения с α -блокирующими свойствами (карведилол) имеют преимущества, так как монотерапия β -адреноблокаторами может только ухудшить симптомы у меньшей части пациентов со спазмом коронарных сосудов [9].

L-аргинин — предшественник оксида азота, и его использование (2 г 3 раза в день) в течение 4 нед привело к улучшению эндотелиальной функции и облегчению симптомов стенокардии у пациентов с КСХ [44]. Однако следует проявлять осторожность, так как L-аргинин ухудшил результаты терапии пациентов, перенёвших инфаркт миокарда, в клиническом исследовании [23].

Эффективность использования блокаторов кальциевых каналов для контроля КСХ ещё не подкреплена доказательствами. Lanza и соавт.

проводили сравнение амлодипина, атенолола и нитратов в рандомизированном контролируемом исследовании и показали, что атенолол был наиболее эффективным в лечении пациентов с КСХ [37]. Ранолазин служит антиангинальным агентом, снижающим перегрузку кальцием в ишемизированных миоцитах за счёт ингибирования медленных натриевых каналов [18]. Последнее пилотное рандомизированное исследование больных КСХ продемонстрировало его эффективность в отношении стенокардии [43].

Активаторы АТФ-зависимых калиевых каналов (никорандил) [20], ингибитор Rho-киназы (фасудил) [50] и препараты других фармакологических групп оказывают некоторые положительные эффекты при КСХ.

Низкие дозы трициклических препаратов (имипрамин, amitриптилин) [16] улучшают состояние пациентов с нарушением восприятия внутрисердечной боли, оказывая влияние на модуляцию поглощения нордреналина. Было показано, что немедикаментозное лечение, включающее трансцендентальную медитацию [21], чрескожную электрическую стимуляцию нервов [19] и стимуляцию спинного мозга [39], имеет различную эффективность в этой группе пациентов.

Отечественные учёные [2] предлагают следующую последовательность назначения лекарственной терапии пациентам с КСХ. Приблизительно у половины больных эффективны нитраты, поэтому терапию целесообразно начинать с этой группы. При неэффективности лечения можно добавить антагонисты кальция или β-адреноблокаторы. Также следует назначить ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и статины. У некоторых больных эффективен триметазидин (предуктал МВ). Для достижения стойкого терапевтического эффекта у больных КСХ необходим комплексный подход, предполагающий аналгезию с применением имипрамина, психотерапию, методы электростимуляции и дозированные физические тренировки.

Таким образом, КСХ на данный момент является малоизученным состоянием, и он недостаточно знаком практическим врачам. Изучение пациентов с КСХ способно внести вклад в понимание патофизиологии коронарной микроциркуляции и сердечной боли [17]. Следует полагать, что у пациентов с клиническими и электрокардиографическими проявлениями ИБС достаточно часто не выявляют КСХ в связи с тем, что не всем пациентам с ИБС проводят коронарографию. Можно заключить, что у больных ИБС необходимо исследовать скорость $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$, так как её высокие показатели свидетельствуют о большой вероятности КСХ. Коронарография у таких больных, скорее всего, не обнаружит поражения венечных сосудов, что необходимо принимать во внимание при планировании проведения коронарографии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева О.П., Долбин И.В., Федоренко А.А. Кардиальный синдром Х (особенности патогенеза и лечения). — Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2007. — 120 с.
2. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. — М.: Триада-Х, 2009. — 248 с.
3. Калягин А.Н. Кардиалгический Х-синдром // Сибир. мед. ж. — 2001. — Т. 25, №2. — С. 9–14.
4. Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г. и др. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Тер. арх. — 2007. — №3. — С. 57–66.
5. Международная Федерация Диабета (IDF): консенсус по критериям метаболического синдрома // Ожирен. и метабол. — 2005. — №3. — С. 47–50.
6. Ослопов В.Н. Артериальная гипертензия и клеточная мембрана. — Казань: МедДок, 2012. — 453 с.
7. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная артериальная гипертензия как патология клеточных мембран. — М.: Медицина, 1987. — 190 с.
8. Руда М.М., Парфёнова Е.В., Карпов Ю.А. Предшественники эндотелиальных клеток: роль в восстановлении функции эндотелия и перспективы терапевтического применения // Кардиология. — 2008. — №1. — С. 66–74.
9. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. — 2007. — Vol. 116, N 7. — P. 148–304.
10. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2003. — Vol. 23, N 2. — P. 168–175.
11. Botker H.E., Moller N., Ovesen P. et al. Insulin resistance in microvascular angina (syndrome X) // Lancet. — 1993. — Vol. 342. — P. 136–140.
12. Buchthal S.D., den Hollander J.A., Merz C.N. et al. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 829–835.
13. Bugiardini R., Bairey Merz C.N. Angina with «normal» coronary arteries: a changing philosophy // JAMA. — 2005. — Vol. 293, N 4. — P. 477–484.
14. Canessa M., Adragna N., Solomon H.S. et al. Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension // N. Engl. J. Med. — 1980. — Vol. 302. — P. 772–776.
15. Cannon R.O., Camici P.G., Epstein S.E. Pathophysiological dilemma of syndrome X // Circulation. — 1992. — Vol. 85. — P. 883–892.
16. Cannon R.O., Quyyumi A.A., Mincemoyer R. et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms // New Eng. J. Med. — 1994. — Vol. 330, N 20. — P. 1411–1417.
17. Cay S., Tahir Durmaz T. Cardiac syndrome X: is it a treatable disease? // Int. J. Cardiol. — 2011. — Vol. 147. — P. 283–345.
18. Chaitman B.R. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions // Circulation. — 2006. — Vol. 113, N 20. — P. 2462–2472.
19. Chauhan A., Mullins P.A., Thuraisingham S.I. et al. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on coronary blood flow // Circulation. — 1994. — Vol. 89, N 2. — P. 694–702.
20. Chen J.W., Lee W.L., Hsu N.W. et al. Effects of short-term treatment of nicorandil on exercise-induced myocardial ischemia and abnormal cardiac autonomic activity in

microvascular angina // *Am. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 80, N 1. — P. 32–38.

21. *Cunningham C., Brown S., Kaski J.C.* Effects of transcendental meditation on symptoms and electrocardiographic changes in patients with cardiac syndrome X // *Am. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. 85, N 5. — P. 653–655.

22. *Di Monaco A., Bruno I., Sestito A. et al.* Cardiac adrenergic nerve function and microvascular dysfunction in patients with cardiac syndrome X // *Heart.* — 2009. — Vol. 95, N 7. — P. 550–554.

23. *Dzavik V., Cotter G., Reynolds H.R. et al.* Effect of nitric oxide synthase inhibition on haemodynamics and outcome of patients with persistent cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a phase II dose-ranging study // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28, N 9. — P. 1109–1116.

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

25. *Eriksson B.E., Tyni-Lennu R., Svedenhag J. et al.* Physical training in syndrome X: physical training counteracts deconditioning and pain in syndrome X // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 36, N 5. — P. 1619–1625.

26. *Eugene B.* Microvascular dysfunction in patients with cardiac syndrome X // *Heart.* — 2009. — Vol. 95. — P. 521.

27. *Galassi A.R., Crea F., Araujo L.I. et al.* Comparison of myocardial blood flow in syndrome X and one vessel coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* — 1993. — Vol. 72. — P. 134–142.

28. *Gaspardone A., Ferri C., Crea F. et al.* Enhanced activity of sodium-lithium countertransport in patients with cardiac syndrome X: a potential link between cardiac and metabolic syndrome X // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — Vol. 32. — P. 2031–2034.

29. *Gupte S.A.* Targeting the pentose phosphate pathway in syndrome X-related cardiovascular complications // *Drug Dev. Res.* — 2010. — Vol. 71. — P. 161–167.

30. *Hinoi T., Tomohiro Y., Kajiwara S. et al.* Telmisartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, improves coronary microcirculation and insulin resistance among essential hypertensive patients without left ventricular hypertrophy // *Hypertens. Res.* — 2008. — Vol. 31, N 4. — P. 615–622.

31. *Kaski J.C., Rosano G.M., Collins P. et al.* Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1995. — Vol. 25, N 4. — P. 807–814.

32. *Kayaalti F., Kalay N., Basar E. et al.* Effects of nebivolol therapy on endothelial functions in cardiac syndrome X // *Heart Vessels.* — 2010. — Vol. 25. — P. 92–96.

33. *Kayikcioglu M., Payzin S., Yavuzgil O.* Benefits of statin treatment in cardiac syndrome X // *Eur. Heart. J.* — 2003. — Vol. 24. — P. 1999–2005.

34. *Kheradmand F., Rasmi Y., Nemati M., Mohammadzad M.H.* AB0-Rh blood groups distribution in cardiac syndrome X patients // *J. Cardiovasc. Dis. Res.* — 2012. — Vol. 3, N 3. — P. 197–199.

35. *Lanza G.A., Giordano A.G., Pristipino C. et al.*

Abnormal cardiac adrenergic nerve function in patients with syndrome X detected by [¹²³I]metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy // *Circulation.* — 1997. — Vol. 96. — P. 821–826.

36. *Lanza G.A.* Abnormal cardiac nerve function in syndrome X // *Herz.* — 1999. — Vol. 24. — P. 97–106.

37. *Lanza G.A., Colonna G., Pasceri V., Maseri A.* Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X // *Am. J. Cardiol.* — 1999. — Vol. 84, N 7. — P. 854–856.

38. *Lanza G.A., Sestito A., Cammarota G. et al.* Assessment of systemic inflammation and infective pathogen burden in patients with cardiac syndrome X // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 94. — P. 40–44.

39. *Lanza G.A., Sestito A., Sgueglia G.A. et al.* Effect of spinal cord stimulation on spontaneous and stress-induced angina and «ischemia-like» ST-segment depression in patients with cardiac syndrome X // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26, N 10. — P. 983–989.

40. *Lanza G.A.* Cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives // *Heart.* — 2007. — Vol. 93, N 2. — P. 159–166.

41. *Lanza G.A., Crea F.* Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management // *Circulation.* — 2010. — Vol. 121, N 21. — P. 2317–2325.

42. *Maseri A., Crea F., Kaski J.C. et al.* Mechanisms of angina pectoris in syndrome X // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1991. — Vol. 17. — P. 499–506.

43. *Mehta P.K., Goykhman P., Thomson L.E. et al.* Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease // *JACC. Cardiovasc. Imag.* — 2011. — Vol. 4. — P. 514–522.

44. *Pallosi A., Fragasso G., Piatti P. et al.* Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 93, N 7. — P. 933–935.

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

46. *Rosano G.M., Collins P., Kaski J.C. et al.* Syndrome X in women is associated with oestrogen deficiency // *Eur. Heart J.* — 1995. — Vol. 16. — P. 610–614.

47. *Sattar N.* Insulin resistance and the metabolic syndrome as predictors of cardiovascular risk: where are we now? // *Minerva Endocrinol.* — 2005. — Vol. 30, N 3. — P. 121–138.

48. *Tiefenbacher C.P., Friedrich S., Bleeke T. et al.* ACE inhibitors and statins acutely improve endothelial dysfunction of human coronary arterioles // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2004. — Vol. 286, N 4. — P. 1425–1432.

49. *Tweddel A.C., Martin W., Hutton I.* Thallium scan in syndrome X // *Br. Heart J.* — 1992. — Vol. 68. — P. 48–50.

50. *Vicari R.M., Chaitman B., Keefe D. et al.* Efficacy and safety of fasudil in patients with stable angina: a double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 46, N 10. — P. 1803–1811.