

УДК 616.12-009.72-079.3

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov80403>

Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма и функционального состояния эндотелия у пациентов с вазоспастической стенокардией

В.М. Гузёва, И.В. Ярмош, Д.С. Евдокимов, С.В. Сердюков, С.Ю. Ермолов, С.А. Болдуева

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Особенности клинических проявлений вазоспастической стенокардии хорошо известны, однако ее патогенез остается предметом дискуссий. Изменения вегетативной регуляции тонуса коронарных артерий и функции эндотелия, способствующие развитию вазоспазма, недостаточно изучены. Данные опубликованных на эту тему исследований противоречивы.

Цель работы — изучить особенности вегетативной регуляции сердечного ритма и функционального состояния эндотелия у пациентов с вазоспастической стенокардией.

Материалы и методы. У 16 пациентов с доказанной вазоспастической стенокардией оценили вариабельность сердечного ритма в покое и вегетативных пробах (с глубоким дыханием, активная ортостатическая). Функциональное состояние эндотелия определили методом периферической артериальной тонометрии на аппарате Endo-PAT 2000 по величине индекса реактивной гиперемии.

Результаты. У пациентов с вазоспастической стенокардией исходный показатель общей вариабельности сердечного ритма имел пограничное с нормой значение: SDNN 50 (32,5; 50) мс. У 14 пациентов в покое выявлен дисбаланс вегетативной нервной системы с преобладанием парасимпатической активности. В пробе с глубоким дыханием у 13 больных обнаружена адекватная реакция вегетативной нервной системы в виде нарастания вагусных влияний, а в активной ортостатической пробе также у 13 пациентов — парадоксальная реакция, выраженная в усилении влияния парасимпатического воздействия на сердечный ритм. Эндотелиальная дисфункция выявлена у половины обследованных больных. При этом у всех пациентов со сниженным индексом реактивной гиперемии наблюдали сочетание эндотелиальной и вегетативной дисфункций.

Выводы. По результатам исследования у больных вазоспастической стенокардией в покое и вегетативных пробах преобладало парасимпатическое влияние на сердечный ритм, что нетипично для ишемической болезни сердца. У всех обследованных пациентов были выявлены вегетативная или эндотелиальная дисфункции, а у половины обследованных наблюдалось сочетание обоих механизмов.

Ключевые слова: вазоспастическая стенокардия; ишемическая болезнь сердца; коронарные артерии; вариабельность сердечного ритма; дисбаланс вегетативной нервной системы; вегетативная дисфункция; эндотелиальная дисфункция.

Как цитировать:

Гузёва В.М., Ярмош И.В., Евдокимов Д.С., Сердюков С.В., Ермолов С.Ю., Болдуева С.А. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма и функционального состояния эндотелия у пациентов с вазоспастической стенокардией // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2021. Т. 13. № 4. С. 71–78. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov80403>

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov80403>

Features of endothelial function and autonomic regulation of heart rhythm in patients with vasospastic angina

Veronika M. Guzeva, Irina V. Yarmosh, Dmitrii S. Evdokimov, Sergey V. Serdukov,
Sergey Yu. Ermolov, Svetlana A. Boldueva

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: The clinical features of vasospastic angina are well known, but pathogenesis remains a subject of discussion. Changes in the autonomic regulation of coronary artery tone and endothelial function that contribute to the development of vasospasm are not well understood. The data on the subject from the published studies are contradictory.

AIM: To evaluate features of endothelial function and autonomic regulation of heart rhythm in patients with vasospastic angina.

MATERIALS AND METHODS: The study included 16 patients with proven vasospastic angina. All the patients have been evaluated for the heart rate variability at rest and vegetative tests (deep breathing, and active standing tests). Endothelial function has been assessed in terms of reactive hyperemia index by peripheral arterial tonometry using an Endo-PAT 2000 device.

RESULTS: The baseline of the total heart rate variability was borderline with the normal parameters SDNN 50 (32.5; 50) ms in the patients with vasospastic angina. There were 14 patients who have demonstrated an imbalance of the autonomic nervous system at rest, mainly due to an increase of parasympathetic influences. The appropriate reaction of the autonomic nervous system, characterized by an increase of vagal influences, has been determined in 13 patients in the deep-breathing test. A paradoxical reaction, characterized by an increase of vagal influences on the heart rhythm, has been registered in 13 patients in the active standing tests. Endothelial dysfunction has been observed in half of the studied patients. Furthermore, a combination of both pathophysiological mechanisms, i.e., endothelial and autonomic dysfunctions have been observed in all the patients with a reduced reactive hyperemia index.

CONCLUSIONS: According to the results of our study, the parasympathetic influences of the autonomic nervous system on the heart rhythm were predominant in the patients with vasospastic angina, which is not typical for coronary heart disease. All the patients had autonomic or endothelial dysfunction. A combination of both pathophysiological mechanisms has been observed in half of the examined patients.

Keywords: vasospastic angina; coronary heart disease; coronary arteries; heart rate variability; imbalance of the autonomic nervous system; endothelial dysfunction; autonomic dysfunction.

To cite this article:

Guzeva VM, Yarmosh IV, Evdokimov DS, Serdukov SV, Ermolov SYu, Boldueva SA. Features of endothelial function and autonomic regulation of heart rhythm in patients with vasospastic angina. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;13(4):71–78. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov80403>

Received: 17.09.2021

Accepted: 17.12.2021

Published: 29.12.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Вазоспастическая стенокардия (вариантная, спонтанная, Принцметала) (ВС) представляет собой разновидность ишемической болезни сердца (ИБС), в основе которой лежит ишемия миокарда, возникающая вследствие спазма эпикардиальных коронарных артерий, независимо от наличия в них атеросклеротического поражения коронарного русла, и вызывающая изменения на электрокардиограмме. Она встречается у больных, госпитализированных с нестабильной стенокардией, с частотой от 2–3 % в странах Европы [1] и до 40 % в Японии [2].

Несмотря на осведомленность врачей об особенностях клинических проявлений ВС, механизмы развития коронароспазма остаются предметом дискуссии. По мнению ряда авторов, патофизиологическим механизмом, способствующим развитию вазоспазма, является дисбаланс вегетативной нервной системы (ВНС) [1–4]. Однако данные опубликованных на эту тему исследований противоречивы. С одной стороны, нередкое появление приступов ночью (в период минимальной симпатической активности), провокация спазма холиномиметиками и возможность купирования ВС атропином свидетельствуют о влиянии блуждающего нерва на развитие ВС. С другой стороны, частое возникновение ВС в предутренние часы (в фазу быстрого сна), и положительные результаты полной симпатической денервации сердца у пациентов с ВС связаны с гиперсимпатикотонией. Но одним нарушением вегетативной регуляции трудно объяснить сложный механизм развития коронароспазма, определяющий вариабельность его клинических проявлений. Ранее предполагали, что основным патофизиологическим механизмом развития ВС является дисфункция эндотелия, представляющая собой дисбаланс вазодилатирующих и вазопрессорных медиаторов. Однако исследования последних лет показывают, что вазодилатирующая функция эндотелия может быть сохранена в спазмированных коронарных артериях [5].

У существующих в настоящее время методов функциональной диагностики и клинико-лабораторных исследований дисфункции эндотелия есть достоинства и недостатки, а также некоторые ограничения в применении. Например, нестабильность и короткий период жизни оксида азота, активность которого недостаточна у пациентов с ВС, ограничивают применение методов его оценки [5–7]. А определение дисфункции эндотелия с помощью внутрикоронарной инфузии эндотелий-зависимых вазодилататоров у пациентов с предполагаемым спазмом коронарных артерий недоступно в России.

Понимание патофизиологических механизмов ВС необходимо для выбора оптимальных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий. Известно, что отсутствие адекватной терапии при ВС может ухудшать прогноз и в ряде случаев приводить к жизнеугрожающим нарушениям ритма, инфаркту миокарда или внезапной кардиальной смерти [2, 8, 9]. Например, ВС встречается

у 28 % пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий [10].

Цель работы — изучить особенности вегетативной регуляции сердечного ритма и функционального состояния эндотелия у пациентов с ВС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 16 пациентов, прошедших обследование в кардиологическом отделении Клиники имени Петра Великого, с ВС, диагностированной на основании последних клинических рекомендаций (JSC, 2013; COVADIS, 2017; ESC, 2019) по нижеуказанным симптомам.

1. Ангинозные приступы чаще возникают в покое и сопровождаются ишемическими изменениями сегмента ST на электрокардиограмме.
2. Приступы загрудинной боли развиваются преимущественно в утренние или ночные часы.
3. Ангинозные приступы можно предупредить и купировать антагонистами кальция и нитратами. Эффект β-адреноблокаторов менее выражен и даже может вызывать проишемическое действие.
4. Болевые приступы сопровождаются спазмом коронарной артерии при коронароангиографии спонтанно или во время проведения провокационных тестов [2, 8, 9].

Все включенные в исследование пациенты отвечали вышеуказанным критериям ВС и не имели обструктивного поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии. Общая характеристика пациентов с ВС представлена в табл. 1.

Всем больным провели общеклиническое обследование и оценку вариабельности сердечного ритма в покое, в пробе с глубоким дыханием и активной ортостатической пробе с использованием диагностической системы «Валента» [11] не ранее, чем через месяц после развития

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с вазоспастической стенокардией

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the patients with vasospastic angina

Показатель	Пациенты (n = 16)
Возраст, лет	56,5 (50; 63)
Мужской пол, n	8
Курение, n	9
Индекс массы тела 25–29,9, n	9
Сахарный диабет 2-го типа, n	2
Артериальная гипертензия, n	15
Инфаркт миокарда в анамнезе, n	5
Прием антагонистов кальция, n	14
Прием β-адреноблокаторов, n	7
Прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов ангиотензиновых рецепторов, n	14
Прием статинов, n	16

инфаркта миокарда. За 48 ч до оценки вариабельности сердечного ритма и функционального состояния эндотелия пациентам рекомендовали временно отменить прием β -адреноблокаторов и антагонистов кальция. Регистрацию и компьютерный анализ кардиоритмограммы выполняли в соответствии с принятыми стандартами [12].

В рамках исследования учитывали следующие параметры: R-RNN (мс) — среднее значение продолжительности R-R интервала, SDNN (мс) — стандартное отклонение для всех R-R интервалов, CV (%) — показатель стандартного отклонения, нормированный по частоте сердечных сокращений, TP (мс²) — общая мощность колебаний R-R интервалов, HF (мс²) — мощность высокочастотных колебаний R-R интервалов, LF (мс²) — мощность низкочастотных колебаний R-R интервалов, VLF (мс²) — мощность очень низкочастотных колебаний R-R интервалов.

Вазодилатирующую способность эндотелия оценивали с помощью периферической артериальной тонометрии на аппарате Endo-PAT 2000 (EndoPAT 2000 Device User Manual/Itamar Medical, 2017) в соответствии со стандартной методикой. Исследование проводили в горизонтальном положении с надетой на плечо пациента манжетой для измерения артериального давления и датчиками на указательных пальцах обеих рук, оценивающими сигнал периферической артериальной тонометрии. Проба длилась 15 мин и включала три равных периода: стабилизационный, окклюзионный и постокклюзионный. По результатам обследования оценивали индекс реактивной гиперемии. Его значение менее 1,67 свидетельствовало о нарушении функционального состояния эндотелия, то есть о наличии его дисфункции.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica 10.0. Средние значения представлены в виде медианы и квартилей: $Me (Q_1; Q_3)$. Данные сравнили с использованием U -критерия Манна – Уитни. Для определения статистической связи между величинами применили непараметрический метод корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В современной кардиологии есть различные диагностические возможности для верификации обструктивной ИБС. В то же время в клинической практике диагноз ВС ставят не часто. Однако прогноз данного заболевания может быть негативным, а число пациентов с осложненными формами ВС растет [1–3, 10]. В нашей работе представлена незначительная выборка пациентов, поскольку при отсутствии возможности инвазивной диагностики ВС мы тщательно подходили к верификации диагноза, исключая вазоспастические формы ИБС на фоне обструктивного поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии. Все пациенты прошли обследование по протоколу.

По данным литературы, ВС встречается преимущественно у мужчин в возрасте 50–60 лет. В то же время

соотношение по полу может зависеть от выборки пациентов в определенной стране или когорте [1, 2]. Мы обследовали 8 мужчин и 8 женщин. Медиана их возраста соответствовала эпидемиологическим данным и составила 56,5 (50; 63) года.

Вариабельность сердечного ритма у пациентов с ВС изучают с 80–90-х годов XX в. Результаты работ неоднозначны. Например, исследователи из Японии одними из первых сообщили о дисбалансе ВНС, выраженном активацией как парасимпатического (увеличением HF и CV), так и симпатического (уменьшением интервалов R-R) отделов нервной системы за несколько минут до и во время эпизодов коронарораспазма, зарегистрированных при холтеровском мониторинге [13]. Ученые из Франции указывают на активацию симпатического отдела ВНС, спровоцированную ментальным стрессом [4]. В нашем исследовании получены частотные и спектральные показатели вариабельности сердечного ритма (табл. 2) вне приступа ВС (в покое и при выполнении вегетативных проб).

По мнению J. Samm и соавт., значение SDNN < 50 мс связано с более высокой смертностью кардиологических пациентов, в то время как TP > 1000 мс² наблюдают у здорового населения [12]. В нашем исследовании у показателей общей вариабельности сердечного ритма в покое были пограничные с нормой значения: SDNN = 50 (32,5; 50) мс и TP = 946 (399; 1335) мс².

На основании данных индивидуального программного анализа вариабельности сердечного ритма в покое у 14 пациентов выявлен дисбаланс вегетативной нервной системы: у 11 больных обнаружено преобладание парасимпатического влияния на сердечный ритм, у 3 — преобладание симпатических воздействий (см. рисунок).

Результаты анализа вариабельности сердечного ритма в покое у больных ВС соответствуют данным исследования T. Inazumi и соавт., в котором выявлена повышенная вагусная активность ВНС с достоверным увеличением показателей CV (от $3,32 \pm 0,04$ % до $8,15 \pm 1,13$ %) и HF (от 90 ± 20 мс² до 310 ± 159 мс²) непосредственно перед началом ангинозного приступа, что может свидетельствовать о влиянии блуждающего нерва на инициацию коронарораспазма [13].

Выполнение вегетативных проб позволяет оценить характер реакции на стимуляцию симпатического и парасимпатического отделов ВНС. В норме увеличение частоты и глубины дыхания контролируется блуждающим нервом и сопровождается усилением парасимпатического влияния на сердечный ритм [11]. Параметрически это можно выразить увеличением SDNN и CV, уменьшением LF при неизменном HF или увеличением HF при неизменном LF [11]. Мы не нашли в литературе данных о применении кардиоритмографии с вегетативными пробами с целью изучения вариабельности сердечного ритма у больных ВС.

Для уточнения характера реакции на стимуляцию парасимпатического отдела ВНС мы провели пробу с глубоким

Таблица 2. Показатели вариабельности сердечного ритма в покое, при выполнении пробы с глубоким дыханием и активной ортостатической пробы у пациентов с вазоспастической стенокардией

Table 2. Parameters of the heart rate variability at rest, at deep breathing and active standing tests in the patients with vasospastic angina

Показатель	В покое (1)	Проба с глубоким дыханием (2)	Активная ортостатическая проба (3)	Уровень p
R-RNN, мс	795 (760; 872,5)	805 (775; 840)	760 (670; 940)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
SDNN, мс	50 (32,5; 50)	45 (40; 67,5)	50 (40; 60)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
CV, %	5,4 (4,3; 6,8)	6 (4,8; 8,3)	6,2 (3,9; 7,9)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
TP, мс ²	946 (399; 1335)	641,5 (210,5; 1790,5)	568 (383; 1744)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
HF, мс ²	140,5 (83,8; 277,5)	235 (94; 591)	220 (38; 476)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
LF, мс ²	275,5 (92,5; 745,8)	136,5 (44,8; 442,3)	341 (103; 1122)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
VLF, мс ²	124,5 (61; 222,3)	270 (71,8; 720)	74 (34; 96)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$

Примечание: R-RNN — среднее значение продолжительности R-R интервала; SDNN — стандартное отклонение для всех R-R интервалов; CV — показатель стандартного отклонения, нормированный по частоте сердечных сокращений; TP — общая мощность колебаний R-R интервалов; HF — мощность высокочастотных колебаний R-R интервалов; LF — мощность низкочастотных колебаний R-R интервалов; VLF — мощность очень низкочастотных колебаний R-R интервалов.

дыханием. При сравнении показателей вариабельности сердечного ритма в этой пробе с фоновыми значениями мы выявили достоверное повышение показателя CV — процентного соотношения SDNN к R-RNN (табл. 2). Индивидуальный программный анализ вариабельности сердечного ритма показал, что при пробе с глубоким дыханием количество лиц с парасимпатическим влиянием ВНС на ритм возросло до 13 (см. рисунок). У большинства больных изменение вариабельности сердечного ритма в пробе с глубоким дыханием вызвано сохранением или повышением вагусного влияния на сердечный ритм, что является адекватной реакцией ВНС на вегетативную пробу.

Физиологической реакцией ВНС на активную ортостатическую пробу принято считать усиление симпатических влияний на сердечный ритм. На кардиоритмограмме такая реакция отображена в виде снижения SDNN и CV, а также TP преимущественно за счет снижения HF при увеличении коротковолнового показателя LF. Парадоксальными реакциями ВНС на пробу являются резкая стабилизация ритма при исходной ваготонии, усиление парасимпатикотонии и выраженное усиление симпатикотонии [11]. У пациентов с ВС в активной ортостатической пробе по сравнению с фоновой кардиоритмограммой показатели R-RNN и SDNN достоверно не изменились, а показатель CV увеличился ($p < 0,05$) (табл. 2), что означает сохранение парасимпатического влияния на сердечный ритм. При детальном анализе спектральных показателей в активной ортостатической пробе и сравнении их с фоновыми значениями и результатами пробы с глубоким дыханием выявлены тенденции к увеличению LF и к увеличению

или сохранению HF, что может свидетельствовать о повышении влияния симпатического отдела ВНС при сохранении или усилении влияния парасимпатического отдела на сердечный ритм. Несмотря на то, что проба направлена на активизацию симпатического отдела ВНС, индивидуальный программный анализ кардиоритмограммы показал у 13 пациентов преобладание вагусных влияний (см. рисунок). Это парадоксальная реакция ВНС на активную ортостатическую пробу.

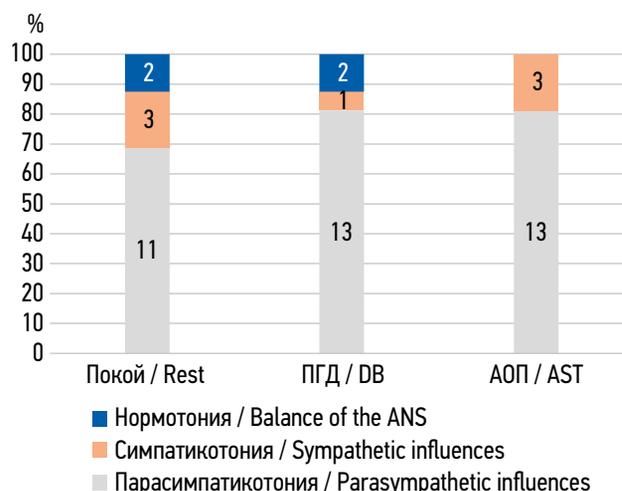


Рисунок. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у пациентов с вазоспастической стенокардией в покое и при вегетативных пробах. ПГД — проба с глубоким дыханием; АОП — активная ортостатическая проба

Figure. Features of autonomic regulation of the heart rhythm in the patients with vasospastic angina. DB — deep breathing; AST — active standing tests; ANS — autonomic nervous system

Мы обнаружили неожиданное преобладание парасимпатических влияний на сердечный ритм как в покое, так и при выполнении вегетативных проб. У пациентов с другими формами ИБС (стенокардией напряжения, микроваскулярной стенокардией, безболевого ишемией миокарда) преобладает симпатическая активность ВНС при ослаблении парасимпатической на основании анализа вариабельности сердечного ритма [13–15].

В ряде исследований показана патогенетическая роль дисфункции эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе различных форм ИБС [1, 2, 5]. Дисфункция эндотелия связана с уменьшением выработки основного вазодилататора (оксида азота) и повышением чувствительности гладкомышечных клеток коронарных артерий к вазоконстрикторным медиаторам [1]. Способность индуцировать вазоспазм с помощью интракоронарных провокационных тестов, а также купирование болевого приступа нитросодержащими препаратами указывают на возможную патофизиологическую роль дисфункции эндотелия в развитии ВС.

Оценить вазодилатирующую функцию эндотелия можно с помощью как инвазивных (например, интракоронарное вазоактивное тестирование), так и неинвазивных диагностических методов. Автоматизированный неинвазивный способ оценки дисфункции эндотелия методом периферической артериальной тонометрии с определением индекса реактивной гиперемии является простым и доступным в применении. Кроме того, он хорошо коррелирует с инвазивными методами диагностики дисфункции эндотелия, в связи с чем рассматривается как наиболее перспективный, что определило наш выбор в пользу его применения в исследовании.

Известно, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями индекс реактивной гиперемии значительно меньше по сравнению с обследованными без кардиологической патологии [1,65 (1,49; 1,92) против 1,73 (1,45; 2,24)] [16]. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации изучено у больных ИБС не только со значимыми атеросклеротическими изменениями в коронарных артериях, но и с неизменными коронарными артериями по данным коронароангиографии. В одном из исследований в группе пациентов со стенокардией напряжения снижение индекса реактивной гиперемии наблюдали в 70 % случаев, а в группе больных микроваскулярной стенокардией — в 100 % [17].

Изучение эндотелиальной функции методом периферической артериальной тонометрии у больных ВС ранее не проводили. В нашей работе у пациентов с ВС снижение вазодилатирующей функции эндотелия выявлено у пяти женщин и трех мужчин. Медиана показателя индекса реактивной гиперемии у них составила 1,33 (1,31; 1,44). У всех пациентов с дисфункцией эндотелия по данным кардиоритмограмм был обнаружен дисбаланс ВНС, выраженный преобладанием активности симпатического или парасимпатического отделов, а у шести больных — вагусной активности.

По данным литературы, индекс реактивной гиперемии может зависеть от состояния ВНС. У пациентов с артериальной гипертензией активация симпатического отдела ВНС значимо коррелировала с низким индексом реактивной гиперемии, по данным кардиоритмограммы и периферической артериальной тонометрии, выполненных одновременно [18]. Подобных исследований у больных с ВС не проводили. В нашем исследовании при корреляционном анализе выявлена прямая сильная связь минимального R-RNN в пробе с глубоким дыханием с индексом реактивной гиперемии ($r = 0,78$, $p = 0,05$), характеризующая однонаправленные изменения вегетативной и эндотелиальной функций в сторону нарастания их дисбаланса. Однако вклад отдельных звеньев ВНС (парасимпатического или симпатического) в вегетативный дисбаланс при данной пробе подлежит дальнейшему уточнению.

На основании результатов исследования можно предположить, что вегетативная дисфункция в виде повышения преимущественно парасимпатической активности и дисфункция эндотелия являются факторами, способствующими возникновению ВС. Данные нарушения взаимосвязаны, но их первичность по отношению друг к другу остается неясной. Не вызывает сомнений также тот факт, что существует ряд других механизмов развития коронароспазма, которые остались вне нашего изучения. Полученные результаты диктуют необходимость продолжения исследования.

ВЫВОДЫ

1. Вегетативная дисфункция в виде парасимпатикотонии выявлена у подавляющего большинства обследованных пациентов с ВС.
2. Вегетативные пробы у больных ВС выявляют особенности реакции ВНС, выраженные в сохранении парасимпатического тонуса при выполнении пробы с глубоким дыханием и его парадоксальном усилении в активной ортостатической пробе.
3. У половины обследованных пациентов выявлена эндотелиальная дисфункция.
4. Необходимо продолжить изучение роли вегетативной и эндотелиальной дисфункций в развитии вазоспастических реакций на большем объеме выборки, чтобы разработать дополнительные подходы к диагностике, лечению и профилактике ВС.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование не имело финансового обеспечения или спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карпов Ю.А., Булкина О.С., Лопухова В.В. и др. Диагностика и терапия вазоспастической стенокардии в эпоху инвазивного лечения ИБС: описание клинических случаев // Русский медицинский журнал. 2014. Т. 22, № 23. С. 1737–1741.
2. JSC Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013) // *Circ. J.* 2014. Vol. 78, No. 11. P. 2779–2801. DOI: 10.1253/circj.CJ-66-0098
3. Болдуева С.А., Кухарчик Г.А., Морозова А.М. и др. Внезапная кардиальная смерть при вазоспастической стенокардии, протекающей на фоне эзофагоспазма // *Трудный пациент.* 2016. Т. 14, № 6–7. С. 25–28.
4. Boudou N, Despas F, Rothem J.V. et al. Direct evidence of sympathetic hyperactivity in patients with vasospastic angina // *Am J. Cardiovasc. Dis.* 2017. Vol. 7, No. 3. P. 83–88.
5. Гельцер Б.И., Циванюк М.М., Котельников В.Н., Карпов Р.С. Вазоспастическая стенокардия: патофизиологические детерминанты и клиническое значение // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020. Т. 19, № 1. С. 99–105. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-1-2391
6. Покровский А.В., Кульбак В.А., Федоров Е.Е. Оценка индекса реактивной гиперемии, как индикатора степени эндотелиальной дисфункции у больных с атеросклеротическим поражением периферических артерий // *Высокотехнологическая медицина.* 2016. Т. 3, № 4. С. 5–11.
7. Hubert A., Seitz A., Pereyra V.M. et al. Coronary artery spasm: the interplay between endothelial dysfunction and vascular smooth muscle cell hyper-Reactivity // *Eur. Cardiol.* 2020. Vol. 15. P. e12. DOI: 10.15420/ecr.2019.20
8. Beltrame J.F., Crea F., Kaski J.C. et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina // *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 33, No. 38. P. 2565–2568. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv351
9. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // *Eur. Heart J.* 2020. Vol. 41, No. 3. P. 407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
10. Pustjens T.F.S., Appelman Y., Damman P. et al. Guidelines for the management of myocardial infarction/injury with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): a position paper from the Dutch ACS working group // *Neth. Heart J.* 2020. Vol. 28, No. 3. P. 116–130. DOI: 10.1007/s12471-019-01344-6
11. Михайлов В.М. Вариабельность сердечного ритма: Опыт практического применения: монография. Иваново, 2000. С. 37–67.
12. Camm A.J., Malik M., Bigger J.T. et al. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // *Circulation.* 1996. Vol. 93, No. 5. P. 1043–1065.
13. Inazumi T., Shimizu H., Mine T., Iwasaki T. Changes in autonomic nervous activity prior to spontaneous coronary spasm in patients with variant angina // *Jpn. Circ J.* 2000. Vol. 64, No. 3. P. 197–201. DOI: 10.1253/jcj.64.197
14. Тавкаева Д.Р., Маянская С.Д. Особенности вариабельности ритма сердца у пациентов со стабильной стенокардией и эпизодами безболевого ишемии миокарда // *Практическая медицина.* 2015. Т. 1, № 3. С. 40–45.
15. Петрова В.Б. Особенности вегетативной регуляции и восприятия боли у больных с кардиальным синдромом X: дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2016. С. 128.
16. Motozato K., Suematsu Y., Norimatsu K. et al. Reactive hyperemia index associated with atherosclerotic cardiovascular disease under treatment for lifestyle diseases // *J. Clin. Med. Res.* 2020. Vol. 12, No. 5. P. 293–299. DOI: 10.14740/jocmr4100
17. Липунова А.С. Особенности микроваскулярных расстройств у больных с кардиальным синдромом X: дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2014. С. 59–83.
18. Tomiyama H., Yoshida M., Higashi Y. et al. Autonomic nervous activation triggered during induction of reactive hyperemia exerts a greater influence on the measured reactive hyperemia index by peripheral arterial tonometry than on flow-mediated vasodilatation of the brachial artery in patients with hypertension // *Hypertens. Res.* 2014. Vol. 37, No. 10. P. 914–918. DOI: 10.1038/hr.2014.103

REFERENCES

1. Karpov YuA, Bulkina OS, Lopuhova VV, et al. Diagnosis and therapy of vasospastic angina in the era of invasive treatment of IHD: a description of clinical cases. *Russian Medical Journal.* 2014;22(23):1737–1741. (In Russ.)
2. JSC 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
3. Boldueva SA, Kukharchik GA, Morozova AM, et al. Sudden cardiac death in case of vasospastic angina occuR-Ring on the background of esophageal spasm. *Difficult Patient.* 2016;14(6–7):25–28. (In Russ.)
4. Boudou N, Despas F, Rothem JV, et al. Direct evidence of sympathetic hyperactivity in patients with vasospastic angina. *Am J Cardiovasc Dis.* 2017;7(3):83–88.
5. Geltser BI, Tsivanyuk MM, Kotelnikov VN, Karpov RS. Vasospastic angina: pathophysiology and clinical significance. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(1):99–105. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2020-1-2391
6. Pokrovsky AV, Kulbak VA, Fedorov EE. Assessment of endothelial dysfunction for prevention of complications in patients with lesions of peripheral arteries. *Vysokotekhnologicheskaja medicina.* 2016;3(4):5–11. (In Russ.)
7. Hubert A, Seitz A, Pereyra VM, et al. Coronary artery spasm: the interplay between endothelial dysfunction and vascular smooth muscle cell hyper-Reactivity. *Eur Cardiol.* 2020;15:e12. DOI: 10.15420/ecr.2019.20
8. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J.* 2017;33(38):2565–2568. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv351
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
10. Pustjens TFS, Appelman Y, Damman P, et al. Guidelines for the management of myocardial infarction/injury with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): a position paper from the Dutch ACS working group. *Neth Heart J.* 2020;28(3):116–130. DOI: 10.1007/s12471-019-01344-6
11. Michailov VM. Heart rate variability: the experience of practical use: monograph. Ivanovo; 2000. P. 37–67. (In Russ.)

12. Camm AJ, Malik M, Bigger JT, et al. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043–1065.
13. Inazumi T, Shimizu H, Mine T, Iwasaki T. Changes in autonomic nervous activity prior to spontaneous coronary spasm in patients with variant angina. *Jpn Circ J*. 2000;64(3):197–201. DOI: 10.1253/jcj.64.197
14. Tavkaeva DR, Mayanskaya SD. Features of heart rate variability in patients with stable angina and episodes of silent myocardial ischemia. *Practical medicine*. 2015;1(3):40–45. (In Russ.)
15. Petrova V.B. Osobennosti vegetativnoy regulyatsii i vospriyatiya boli u bol'nykh s kardial'nym sindromom X [dissertation]. Saint Petersburg, 2016. P. 128. (In Russ.)
16. Motozato K, Suematsu Y, Norimatsu K, et al. Reactive hyperemia index associated with atherosclerotic cardiovascular disease under treatment for lifestyle diseases. *J Clin Med Res*. 2020;12(5):293–299. DOI: 10.14740/jocmr4100
17. Lipunova A.S. Osobennosti mikrovaskulyarnykh rasstroystv u bol'nykh s kardial'nym sindromom X [dissertation]. Saint Petersburg, 2014. S. 59–83. (In Russ.)
18. Tomiyama H, Yoshida M, Higashi Y, et al. Autonomic nervous activation triggered during induction of reactive hyperemia exerts a greater influence on the measured reactive hyperemia index by peripheral arterial tonometry than on flow-mediated vasodilatation of the brachial artery in patients with hypertension. *Hypertens Res*. 2014;37(10):914–918. DOI: 10.1038/hr.2014.103

ОБ АВТОРАХ

* Вероника Михайловна Гузёва;

адрес: Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8886-3086>;
eLibrary SPIN: 1374-0055; e-mail: Veronika-guzyova72@yandex.ru

Ирина Васильевна Ярмош, канд. мед. наук;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9430-3851>;
eLibrary SPIN: 6838-8871; e-mail: Yarmosh06@mail.ru

Дмитрий Сергеевич Евдокимов;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3107-1691>;
eLibrary SPIN: 5260-0063; e-mail: Kasabian244@gmail.ru

Сергей Викторович Сердюков, канд. мед. наук;

eLibrary SPIN: 2939-9760; e-mail: Serdyukovsv@yandex.ru

Сергей Юрьевич Ермолов, д-р мед. наук;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7053-1478>;
eLibrary SPIN: 3530-6097; e-mail: Pgg2005@rambler.ru

Светлана Афанасьевна Болдуева, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1898-084X>;
Scopus Author ID: 6506877971; eLibrary SPIN: 3716-3375;
e-mail: Svetlanaboldueva@mail.ru

AUTHORS INFO

* Veronika M. Guzeva;

address: 47 Piskarevsky Ave., Saint Petersburg, 195067, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8886-3086>;
eLibrary SPIN: 1374-0055; e-mail: Veronika-guzyova72@yandex.ru

Irina V. Yarmosh, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9430-3851>;
eLibrary SPIN: 6838-8871; e-mail: Yarmosh06@mail.ru

Dmitrii S. Evdokimov;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3107-1691>;
eLibrary SPIN: 5260-0063; e-mail: Kasabian244@gmail.ru

Sergey V. Serdukov, MD, Cand. Sci. (Med.);

eLibrary SPIN: 2939-9760; e-mail: Serdyukovsv@yandex.ru

Sergey Yu. Ermolov, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7053-1478>;
eLibrary SPIN: 3530-6097; e-mail: Pgg2005@rambler.ru

Svetlana A. Boldueva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1898-084X>;
Scopus Author ID: 6506877971; eLibrary SPIN: 3716-3375;
e-mail: Svetlanaboldueva@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author