

Стенокардия Принцметала и ее патогенетические механизмы

¹Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

²Лаборатория биофизики кровообращения Института сердечно-сосудистых заболеваний Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова
e-mail: kuleshova@yandex.ru, tsyrlin@almazovcentre.ru

Реферат

Проведен анализ литературных сведений о причинах возникновения вариантной стенокардии (стенокардии Принцметала). Разбирается возможность пережатия коронарной артерии участками мышечной ткани во время систолы; спазм коронарной артерии; увеличение сосудистого сопротивления в бассейне крупной коронарной артерии за счет агрегации форменных элементов крови. Приведены данные о морфологических изменениях в эпикардальных артериях при атеросклерозе, обеспечивающих спазм коронарных сосудов при приступе вариантной стенокардии.

Ключевые слова: атеросклероз коронарных сосудов, вариантная стенокардия, спазм эпикардальных артерий.

Kuleshova E. V.¹, Tsyrlin V. A.^{1, 2}

Prinzmetal angina and possible mechanisms of it realization

¹Almazov centre of heart, blood and endocrinology

²Laboratory of biophysic circulation of Institute of cardio-vascular diseases, Pavlov's State Medical University, Saint-Petersburg
e-mail: kuleshova@yandex.ru, tsyrlin@almazovcentre.ru

Abstract

The analysis of literature data on variant angina (Prinzmetal angina) is given in this article. Pressing of coronary artery by part of muscle tissue during the systole; spasm of coronary artery; increase of vascular resistance in major coronary artery because of blood cells aggregation is discussed. Data about morphological change in structure of epicardial arteries upon atherosclerosis, resulting in spasm of coronary vessels in variant angina is described.

Keywords: atherosclerosis of coronary vessels, variant angina, spasm of epicardial arteries.

Введение

В 1959 г. Принцметалом был описан комплекс клинических проявлений ишемической болезни сердца, отличающихся от симптоматики классической стенокардии, который получил название вариантной, или стенокардии Принцметала [64, 65].

Вариантная стенокардия имеет ряд особенностей, отличающих ее от классической стенокардии. Она характеризуется более тяжелыми ангинозными приступами, которые возникают спонтанно, часто в виде серии болевых эпизодов, обычно в одно и то же время суток, как правило, ночью или в ранние утренние часы. Приступы могут возникать при незначительном физическом усилии по утрам и не провоцироваться интенсивной физической или эмоциональной нагрузкой во второй половине дня. Синкопальные состояния, возникающие у ряда больных во время приступов вариантной стенокардии, связаны с тяжелыми, часто жизнеопасными нарушениями ритма и проводимости (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, атриовентрикулярная блокада высокой степени). В типичных случаях при регистрации ЭКГ во время приступа наблюдается повышение сегмента ST, сопровождающееся реципрокной депрессией этого сегмента [53, 56, 64, 65]. Часто эпизоды элевации сегмента ST не сопровож-

даются болевыми ощущениями и выявляются лишь при суточном мониторинге ЭКГ [53].

Зона трансмуральной ишемии, обуславливающая элевацию сегмента ST, соответствует области кровоснабжения миокарда крупной коронарной артерией [30], в которой значимое обструктивное поражение может отсутствовать, равно как и выявляться стенозирующий атеросклероз.

Развитию приступа не предшествует увеличение частоты сердечных сокращений и/или повышение артериального давления [23, 55, 65]. В начале возникновения болевого эпизода у пациентов не выявлено ни повышения активности симпатической нервной системы [77], ни гиперчувствительности альфа-адренорецепторов [81].

Перечисленные признаки позволили прийти к заключению, что, в отличие от классической стенокардии напряжения, при стенокардии Принцметала транзиторная ишемия миокарда обусловлена не повышением потребности миокарда в кислороде, а уменьшением его доставки вследствие повышения сопротивления кровотоку в бассейне крупных эпикардальных ветвей коронарных артерий [30].

В качестве возможных причин остро возникающего снижения коронарного кровотока рассматриваются пережатие коронарной артерии участками мышечной

ткани во время систолы; спазм коронарной артерии; увеличение сосудистого сопротивления в бассейне крупной коронарной артерии за счет агрегации форменных элементов крови.

Залегание эпикардиальной коронарной артерии в мышечном сегменте было впервые описано еще в XVIII в. [5]. Миокардиальный сегмент был назван мостиком, а артерия, находящаяся в его пределах — туннелированной (ныряющей). Выявлено 2 типа мышечных мостиков — поверхностные и глубокие. Протяженность мышечных мостиков составляет от 2 до 85 мм [1, 5]. Поверхностные мышечные мостики представлены тонким слоем (1–3 мм) мышечных волокон сердца, покрывающих участок коронарной артерии. При глубоких мостиках коронарные артерии пронизывают большую толщу миокарда. Изменение просвета коронарной артерии под мышечным мостиком составляет в среднем порядка 23 % [1], однако в ряде случаев мышечные мостики могут вызывать систолическое сужение коронарной артерии более чем на 70 %.

Причина появления мышечных мостиков, возможно, обусловлена тем, что коронарные артерии в эмбриогенезе завершают свое развитие раньше формирования миокарда, и мышечные мостики могут скручивать артерию во время систолы и ставить под угрозу диастолический кровоток, а турбулентность потока на данном участке способствует повышению повреждения эндотелия и агрегации тромбоцитов [5, 80]. Именно эти обстоятельства и позволили высказать предположение, что сдавление коронарной артерии в процессе систолы желудочков является причиной возникновения приступа при стенокардии Принцметала [13].

Хотя роль мышечных мостиков в патогенезе приступов вариантной стенокардии полностью исключить невозможно, у достаточно большой категории больных с этой патологией такой тип прохождения эпикардиальной артерии не наблюдается.

В настоящее время наиболее часто высказывается предположение о том, что причиной вариантной стенокардии является спазм коронарной артерии [15, 22, 25, 30, 40, 53, 55, 61]. Под спазмом подразумевается преходящее, обратимое субтотальное или тотальное сужение больших эпикардиальных ветвей [30], которое сопровождается проявлением ишемии миокарда, болями, изменениями сегмента ST, повышением конечно-диастолического давления в левом желудочке, дискенизией желудочка, увеличением образования лактата и дефектом поглощения миокардом таллия ²⁰¹. Именно спазм ветвей эпикардиальных артерий, по мнению авторов, и обуславливает трансмуральное уменьшение коронарного кровотока. При этом спазмируются артерии не только с признаками органического стеноза, но и нормальные или мало измененные артерии [15, 38].

Одним из способов изучения причины возникновения комплекса признаков, характеризующих приступ вариантной стенокардии, является моделирование этой патологии в условиях эксперимента и исследование в клинике. Основой для такого моделирования являются представления о том, что серо-

тонин, выделяющийся при агрегации тромбоцитов, наряду с тромбоксаном [16, 72], при определенных условиях может выполнять функцию медиатора, ограничивающего коронарный кровоток [14] за счет сужения стенозированной эпикардиальной артерии. Действительно, у собак в коронарных синусах концентрация серотонина достигает $10,4 \pm 3,6$ нг/мл, но может значительно увеличиваться при определенных условиях [54]. Кровь человека даже в норме содержит 0,1–0,3 мкг/мл серотонина, большая часть которого находится в тромбоцитах. Интересно отметить при этом, что в артериях с ненарушенной функцией эндотелия серотонин может приводить к их дилатации [28] и сужать артерию в местах, лишенных эндотелия [73]. Если у обезьян с атеросклерозом, обусловленным особенностью кормления, серотонин вызывает значительный вазоконстрикторный эффект, то при переходе на нормальную диету и уменьшении симптомов атеросклероза вазоконстрикторный эффект серотонина снижается [45].

Экзогенным активатором S₂-серотониновых рецепторов сосудов являются производные лизергиновой кислоты эргоновин или метилэргоновин (эргометрин), которые сужают изолированную коронарную артерию как в эксперименте [70], так и в клинических условиях [31]. Считается [55], что если у пациентов со стенокардией Принцметала введение эргоновина не приводит к развитию болевого синдрома, это указывает только на то, что доза вводимого препарата была недостаточной. Эргоновин не обладает избирательностью действия и, наряду со способностью сужать коронарные сосуды, уменьшает диаметр артерий печени и почек [77]. Ряд авторов отмечают полное сужение эпикардиальной артерии и суммарное снижение коронарного кровотока на 50 % у больных стенокардией Принцметала после парентерального введения эргоновина [26, 43]. Именно поэтому в настоящее время пробу используют для диагностики коронарного спазма у пациентов с болями в грудной клетке, когда при ангиографическом исследовании не обнаруживают стенозирующий атеросклероз коронарных артерий.

У большинства людей с морфологическими признаками поражения коронарных артерий действие эргоновина на коронарный кровоток проявляется достаточно постоянно. Определенные расхождения в способности препарата провоцировать приступ вариантной стенокардии существуют в отношении тех клинических случаев, когда эргоновин вводится людям без морфологических признаков поражения коронарного русла. Так, S. Goldberg et al. [43] отметили, что эргоновин, если не вызывает приступа вариантной стенокардии, увеличивает коронарный кровоток в результате повышения системного артериального давления и не изменяет сопротивление коронарных сосудов и артериовенозную разницу по кислороду в миокарде. При этом в условиях эксперимента было показано, что при кормлении кроликов пищей, богатой холестерином, чувствительность изолированной аорты к эргоновину повышается.

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнения, что при возникновении клинических и

электрофизиологических симптомов стенокардии, обусловленных введением эргоновина, происходит выраженное трансмуральное снижение коронарного кровотока [43, 56]. В случаях, когда эргоновин вводится лицам с ограниченной органической обструкцией коронарной артерии, изменения диаметра сосуда происходят дистальное и проксимальное стеноза [55].

Одним из аргументов исследователей, отрицающих роль вазоспазма в генезе стенокардии Принцметала, являются данные о том, что спазм коронарной артерии, наблюдаемый в ряде случаев при селективной коронарографии вследствие механического раздражения устья коронарной артерии катетером, не сопровождается болями, изменениями ЭКГ и значительным уменьшением коронарного кровотока [47]. Однако наблюдаемый феномен можно объяснить тем, что «спазм» коронарной артерии по данным коронарографии не является доказательством полного или значительного прекращения кровотока в бассейне данной артерии, а уменьшение кровотока по одной из артерий может компенсироваться увеличением кровотока по другим артериям. В экспериментальных исследованиях, проведенных [46, 69] на собаках, было показано, что уменьшение наружного диаметра коронарной артерии, приводящее на ангиограмме к картине полного спазма артерии, тем не менее сохраняет (хотя и уменьшает) коронарный кровоток и может не приводить к ишемии миокарда. Таким образом, как данные коронарографии с механически вызванным спазмом артерии, так и результаты отмеченных выше экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что «спазм» сосуда по данным ангиографии не всегда является доказательством полного прекращения кровотока в бассейне исследуемой артерии. Объясняется это, по-видимому, тем, что в условиях выраженного уменьшения диаметра коронарной артерии увеличение сопротивления кровотоку для контрастного вещества (вязкость которого выше вязкости крови) больше, чем для крови. Прохождение контраста через суженный коронарный сосуд значительно замедляется, что и не позволяет выявить уменьшение внутреннего диаметра сосуда.

В условиях атеросклеротического стеноза коронарной артерии возможности резкого динамического ограничения кровотока значительно возрастают. Согласно R. W. McAlpin [12], даже физиологическая вазоконстрикция может приводить к полной сосудистой окклюзии, если накладывается на атеросклеротическое повреждение сосуда. По мнению S. Chierchia [25], атеросклеротическая бляшка может действовать как «рычаг» на окружающую гладкую мышцу, так, что даже минимальные изменения в ее укорочении приводят к значительному уменьшению просвета артерии. У 70 % из 42 обследованных автором больных во время вазоспастического приступа стенокардии внутренний диаметр артерии уменьшался на 75 %. При этом наблюдалось полное перекрытие сосуда с ретроградным его заполнением через коллатерали.

Возможности увеличения сопротивления коронарных сосудов току крови доказаны не только в условиях патологии или экзогенного введения эргоновина, но и в физиологических условиях.

Существует представление, что при повышении системного артериального давления коронарный кровоток возрастает. Это действительно имеет место, так как повышение постнагрузки для сердца ведет к повышению метаболических потребностей миокарда и дилатации артериол и мелких артерий. Однако крупные эпикардиальные артерии не регулируются энергетическими потребностями миокарда [34]. В сосудах сердца, так же как и в сосудах других органов, существует ауторегуляция кровотока [33], осуществляемая изменением просвета крупных эпикардиальных артерий. Эпикардиальные артерии имеют преимущественно альфа-адренергические рецепторы в проксимальной части и бета-адренорецепторы в более дистальных отделах [8, 17, 28, 58, 81] и находятся под умеренным нейрогенным влиянием [62].

В условиях покоя 20–25 % общего сопротивления кровотоку в коронарной циркуляции падает на артерии диаметром свыше 200 мкм [24]. Считается, что констрикторный тонус крупных артерий обеспечивает постоянный уровень экстракции кислорода из артериальной крови, а также усиление коронарного кровотока при изменении давления в левом желудочке сердца и активации симпатической нервной системы [38, 39, 55, 65]. При раздражении симпатических нервов сердца сопротивление коронарных артерий увеличивается на 130–195 % [58].

Эпикардиальные артерии сердца являются тонкостенными [9, 10], и соотношение толщины стенки к диаметру составляет 1:10, 1:15. Именно поэтому сторонники отрицания вазоспазма как причины приступа стенокардии Принцметала считают неспособной мускулатуру коронарной артерии при ее сокращении обеспечить полное (или близкое к таковому) перекрытие сосуда. Действительно, в нормальных (не пораженных атеросклерозом) коронарных артериях их спазм вызвать невозможно [22]. Однако при анализе морфологической структуры стенки эпикардиальной артерии обращают на себя внимание особенности строения как ее средней, так и внутренней оболочек. В отличие от всех магистральных артерий, имеющих только циркулярный (или косорасположенный) мышечный слой в *tunica media* [27], коронарные артерии имеют наружный кольцевой и внутренний продольный мышечные слои, причем гладкие мышцы занимают 50 % объема стенки [9, 41].

Известно, что в некоторых артериях [18, 27] гладкомышечные клетки расположены не только в средней части стенки артерии, но и во внутренней оболочке. Описаны продольно ориентированные гладкие мышцы интимы артериального края артериовенозного анастомоза и спирально ориентированная группа мышц в интима пупочной артерии человека. Считается, что основная функция артериовенозного анастомоза заключается в обеспечении движения крови по принципу «все или ничего» [10], и наличие

только циркулярно расположенной группы мышц в среднем стеночном слое не может обеспечить полное закрытие сосуда, что делает необходимым наличие продольно расположенных мышечных элементов. Именно благодаря этим мышцам коронарные артерии не только сужаются, но и укорачиваются при вазоконстрикции [51].

Принципиальной особенностью строения магистральных коронарных артерий [18, 27] является наличие субэндотелиально расположенного мышечного слоя, также состоящего из двух (циркулярного и продольного) мышечных групп. Таким образом, тонкостенная коронарная артерия содержит четыре мышечных слоя, а не один, что характерно для большинства артерий.

Вероятно, прекращение коронарного кровотока в момент спазма артерии обусловлено феноменом, описанным Y. Uchida et al. [79]. В экспериментальных исследованиях этих авторов при использовании рентгенангиографии, световой и электронной микроскопии было показано, что в процессе сужения коронарной артерии происходит значительное утолщение мышечной оболочки (1512 мкм в стенозированных и 392 мкм в нестенозированных участках артерии), и сам спазм коронарной артерии обусловлен одновременным сужением внутреннего диаметра сосуда за счет сокращения мышц среднего слоя оболочки артерии и схлопывания внутренней эластической мембраны, в составе которой имеются мышечные волокна. Таким образом, в условиях патологии отношение «толщина стенки/просвет сосуда, ориентация и структура мышечных волокон коронарной артерии» меняется, что создает условия для возможного перекрытия просвета сосуда без значительного уменьшения его наружного диаметра.

Хотя стенокардия Принцметала наблюдается в большинстве случаев у лиц с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, у ряда пациентов заболевание протекает без видимых обструктивных изменений [23, 50, 83]. Показано, что кормление экспериментальных животных в течение 9–18 месяцев пищей, богатой холестерином, вызывает потерю 7% эндотелиальной поверхности сосуда [68]. Хроническая гиперхолестеринемия разрушает эндотелий и приводит к его фокальной десквамации, а на пораженных участках эндотелия происходит адгезия и агрегация тромбоцитов.

Предрасположенность к спазму коронарных артерий имеет и генетическую основу. По мнению M. Takefuji et al. [76], при инфильтрации гемопоэтических клеток в эндотелий и развитии воспалительных процессов, нарушающих его функцию, важное значение имеет полиморфизм гена Ala370Ser семейства гидролазных энзимов гуанозин трифосфата (Rho-family GTPases). S. Suzuki et al. [74], изучая полиморфизм гена a-786T/C эндотелиальной синтазы оксида азота, обнаружили связь этого полиморфизма со спазмом коронарных артерий у японских женщин и при анализе полиморфизма одиночных нуклеотидов обнаружили генетический маркер коронарного спазма. Ряд авторов [59, 75] обнаружили, что полиморфизм гена R257H обеспечивает усиление активности изоформы

(дельта) 1-фосфолипазы-С в культуре кожных фибробластов, что отмечается у пациентов с вазоспастической стенокардией, и на этом основании высказали предположение, что ненормальность структуры и функции фосфолипазы-С- (дельта)-1 обуславливает усиление ее активности, и это имеет отношение к развитию коронарного вазоспазма. Генетическая детерминированность вариантной стенокардии, по-видимому, частично объясняет расовые различия в частоте выявления этой формы ИБС. Так, вариантная стенокардия значительно чаще встречается у жителей Японии, чем у европейцев, при этом у большинства японских пациентов при ангиографическом исследовании обнаруживаются нормальные или мало измененные коронарные артерии [53].

Даже в обычных сосудах (лишенных мышечного слоя в *tunica interna*) через 5–7 дней после разрушения эндотелия гладкомышечные клетки начинают появляться внутри внутренней эластической мембраны в процессе их миграции в интиму [68]. Через 1–3 месяца после разрушения эндотелия интима содержит 5–15 слоев вновь пролиферированных гладкомышечных клеток и достигает максимальной толщины. При этом статины как препараты, улучшающие функцию эндотелия, препятствуют развитию коронарного вазоспазма [48].

Что же является непосредственной причиной вазоспазма в условиях реальной патологии? Одним из возможных кандидатов на роль медиатора, обуславливающего развитие вазоспазма, является норадреналин, выделяющийся из окончаний вазомоторных нервов и активирующий альфа-адренорецепторы коронарных сосудов. Однако в условиях экспериментального стеноза коронарной артерии адренергическая коронарная вазоконстрикция не приводит к увеличению лактата в миокарде, т. е. не вызывает ишемии [20]. Показано [25], что у 79 % из 42 обследованных больных с диагностируемым периодическим спазмом коронарных артерий стимуляция альфа-адренорецепторов вызывала значительно менее выраженную вазоконстрикцию, чем введение эргоновина. У обезьян с экспериментальным атеросклерозом норадреналин вызывал констрикцию магистральных артерий в 10 раз слабее, чем серотонин [44]. У больных со стенокардией Принцметала эргоновин вызывал спазм коронарных артерий в месте их органического стеноза [26], но тотальная хирургическая денервация сердца и коронарных сосудов не предотвращала развитие приступа стенокардии. Таким образом, все вышеприведенные данные позволяют прийти к заключению, что адренергическая констрикция крупных коронарных артерий не является причиной возникновения вариантной стенокардии.

Среди других возможных кандидатов на роль вазоспастического медиатора необходимо выделить серотонин. Как уже указывалось выше [44], серотонин у обезьян с экспериментальным атеросклерозом вызывает констрикцию коронарных артерий, в 10 раз более сильную, чем у животных с непораженными сосудами. Основываясь на литературных данных о том, что вазоспазм возникает в области

пораженной интимы артерий [26], было высказано предположение [42, 44], что атеросклероз приводит к дефекту эндотелия в сосудах, и серотонин, выделяющийся из тромбоцитов при их агрегации, обуславливает развитие спазма коронарной артерии. В экспериментальных исследованиях показано [78], что активация протеинкиназы С вызывает усиление спазма, обусловленного экзогенным введением серотонина. В области спазмированного участка через L-кальциевые каналы клеточной мембраны происходит усиленный вход Са. При этом высвобождение Са из саркоплазматического ретикулула в цитозоль не играет существенной роли в спазме коронарной артерии. Интересен тот факт, что констрикция крупных артерий зависит от активности двух киназ — прокиназы и протеинкиназы С, в то время как в сужении небольших резистивных сосудов участвует только протеинкиназа [19].

О способности эндотелия не только опосредовать вазодилататорный ответ эпикардиальных артерий, но и ослаблять констрикторный эффект серотонина, свидетельствуют данные R. F. Furehgott [39]. В этом отношении весьма интересны наблюдения В. Б. Захаржевского [4]. Изучая изменения коронарного и миокардиального кровотока у собак с патологией высшей нервной деятельности, автор обнаружил, что эмоциональное напряжение у животных без ирритации стенки эпикардиальной артерии (ирритация стенки артерии обеспечивалась фиксированным на ней датчиком и возникала через несколько недель после наложения датчика) приводит к увеличению коронарного кровотока. В то же время ирритация стенки артерии (что, по-видимому, обуславливает поражение эндотелия) приводила к извращению коронарного кровотока на эмоциональное воздействие, и даже обычная физиологическая реакция (прием молока) вызывала у собак сильнейший болевой приступ. Уменьшение коронарного кровотока при эмоциональном напряжении зарегистрировано у собак и с экспериментальным стенозом коронарной артерии [82].

Считается [72, 73], что интактный эндотелий предотвращает агрегацию тромбоцитов, выделяя простагландин и активируя моноаминоксидазу, и препятствует выделению серотонина и тромбксана. Показано [73], что серотонин вызывает спазм артерий только в тех местах, где эндотелий поврежден. Повреждения эндотелия наблюдаются не только в случаях атеросклероза. S. D. Gertz et al. [42] обнаружили, что при моделировании стеноза артерии в эксперименте (неполная перевязка сосуда) наблюдаются закономерные повреждения эндотелия, которые сопровождаются агрегацией тромбоцитов [37]. В свою очередь, агрегация тромбоцитов усиливается катехоламинами плазмы крови [19]. Существует представление [53], что нарушение функции эндотелия при вариантной стенокардии во многом обусловлено полиморфизмом генов NO-синтазы и, соответственно, нарушением выделения эндотелийрасслабляющего фактора. Вопрос о роли дефектов повреждения эндотелия в динамическом повышении сопротивления

сосудов току крови подробно анализируется многими исследователями. Не вызывает сомнения, что простагландин препятствует констрикции гладких мышц эпикардиальных артерий [73].

Среди факторов, которые могут обеспечить спазм сосудов, необходимо выделить и тромбксан, концентрация которого в коронарном синусе повышается при атерогенной диете и эмоциональном напряжении у экспериментальных животных и приступе стенокардии у людей [3, 6, 67].

Таким образом, современные представления о патофизиологии коронарного кровообращения и факторах, обеспечивающих констрикцию коронарных артерий в условиях патологии, позволяют утверждать, что вазоспазм является основной причиной возникновения вариантной стенокардии.

Наряду с коронарораспазмом, определенную роль в ограничении коронарного кровотока играет непосредственная агрегация тромбоцитов. По мнению А. И. Хомазюка [11], агрегация тромбоцитов вообще определяет увеличение сопротивления току крови в бассейне коронарных артерий. Изучая процессы микрогемодинамики в миокарде и скелетных мышцах при экспериментальном ограничении коронарного кровотока, А. С. Гавриш и В. А. Куць [2] отметили при этом состоянии изменения реологических свойств крови — внутрисосудистую агрегацию форменных элементов, микротромбозы. Известно [37], что экспериментальный стеноз коронарной артерии в опытах на собаках при уменьшении исходного диаметра на 60–80 % сопровождается периодическим (6 раз в течение 20 мин) преходящим уменьшением коронарного кровотока. Нитроглицерин и папаверин не влияют на этот процесс, в то время как аспирин и индометацин снимают преходящие нарушения кровотока. Однако приступы стенокардии у больных стенокардией Принцметала не предотвращаются ни аспирином, ни индометацином [63]. В то же время даже у пациентов с инфарктом миокарда после приступа стенокардии Принцметала введение нитроглицерина в полностью или частично окклюзированную артерию приводит к расширению ее просвета, которое сохраняется длительное время при постоянной инфузии препарата [40, 60].

Связь между дефектом эндотелия, активацией процессов агрегации тромбоцитов и спазмом коронарного сосуда может быть сравнительно легко прослежена. Выход аденозиндифосфата (АДФ) из тромбоцитов и эритроцитов создает возможности взаимодействия аденинового комплекса АДФ с СО-группами белковых молекул клеточной мембраны тромбоцитов путем образования водородных связей [7], что способствует агрегации последних и выделению тромбксана А₂, серотонина и ряда других факторов, обеспечивающих спазм участков коронарных артерий, лишенных эндотелия. Изменение реологических свойств крови и уменьшение внутреннего диаметра сосуда — два процесса, которые, по-видимому, протекают последовательно и обеспечивают возникновение приступа вариантной стенокардии.

1. Бокерия, Л. А. Анатомические особенности миокардиальных мышечных мостиков / Л. А. Бокерия [и др.] // Бюлл. научн. центра серд.-сосуд. хирургии им. А. Н. Бакулева. — 2010. — Т. 11. — С. 266–271.
2. Гавриш, А. С. Нарушение микрогемодинамики миокарда и скелетной мышцы при частичном ограничении коронарного кровотока / А. С. Гавриш, В. А. Куць // Физиол. журн. СССР. — 1984. — Т. 30. — С. 679–684.
3. Герелюк, И. П. О механизмах нарушения микроциркуляции в сердечной мышце при сочетании эмоционального стресса с гиперхолестеринемией / И. П. Герелюк, Н. Г. Михеева, В. А. Левченко // Физиол. и патол. сердца и коронарного кровообращения. — Киев, 1987. — С. 41–42.
4. Захаржевский, В. Б. Нервный контроль коронарного кровообращения / В. Б. Захаржевский. — Л.: Наука, 1979. — 172 с.
5. Кнышов, Г. В. Ныряющие артерии – норма или патология / Г. В. Кнышов [и др.] // Междун. мед. журн. — 2006. — Т. 1. — С. 14–18.
6. Малая, Л. Т. Состояние простаглицлин – тромбоксановой системы при коронарной недостаточности / Л. Т. Малая, А. И. Ладный, В. В. Ефимов // Физиол. и патол. сердца и коронар. недостаточности. — Киев, 1987. — С. 98–99.
7. Ольбинская, Л. И. Коронарная и миокардиальная недостаточность / Л. И. Ольбинская, П. Ф. Литвицкий. — М.: Медицина, 1986.
8. Трубецкой, А. В. О природе нейрогенных констрикторных реакций коронарных сосудов сердца собак / А. В. Трубецкой // Кардиология. — 1970. — Т. 10. — С. 42–49.
9. Трубецкой, А. В. Кровоснабжение миокарда / А. В. Трубецкой // Физиология кровообращения. Физиология сосудистой системы. Гл. 12. — Л.: Наука, 1984. — С. 382–406.
10. Фолков, Б. Кровообращение / Б. Фолков, Э. Нил. — М.: Медицина, 1976. — 483 с.
11. Хомазюк, А. И. Спазм коронарных сосудов / А. И. Хомазюк // Врачебное дело. — 1983. — Т. 12. — С. 10–18.
12. McAlpin, R. W. Relation of coronary arterial spasm to sites of organic stenosis / R. W. McAlpin // Am. J. Cardiol. — 1980. — Vol. 46. — P. 143–147.
13. Amplatz, K. Angiographic appearance of myocardial bridging of the coronary artery / K. Amplatz // Invest. radiol. — 1968. — Vol. 3. — P. 213.
14. Ashton, J. H. Serotonin as a mediator of cyclic flow variations in stenosed canine coronary arteries / J. H. Ashton [et al] // Circul. — 1986. — Vol. 73. — P. 572–578.
15. Attilio, M. Role of coronary vasoconstriction in ischemic heart disease and search for novel therapeutic targets / M. Attilio, J. F. Beltrame, H. Shimokawa // Circulat. J. — 2009. — Vol. 73. — P. 394–403.
16. Benedict, C. R. Correlation of plasma serotonin changes with platelet aggregation in an in vivo dog model of spontaneous occlusive coronary thrombus formation / C. R. Benedict [et al] // Circ. Res. — 1986. — Vol. 58. — P. 58–67.
17. Bohr, D. F. Adrenergic receptors in coronary arteries / D. F. Bohr // Ann. N. Y. acad. sci. — 1967. — Vol. 139. — P. 799–807.
18. Brown, B. G. Dynamic mechanisms in human coronary stenosis / B. G. Brown, E. L. Bolson, H. T. Dodge // Circul. — 1984. — Vol. 70. — P. 917–922.
19. Budzyn, K. Segmental Differences in the Roles of Rho-Kinase and Protein Kinase C in Mediating Vasoconstriction / K. Budzyn [et al] // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2006. — Vol. 317. — P. 791–796.
20. Buffington, C. W. Adrenergic coronary vasoconstriction in the presence of coronary stenosis in the dog / C. W. Buffington, E. O. Feigl // Circul. Res. — 1981. — Vol. 48. — P. 416–423.
21. Cameron, H. The facilitating effects of adrenaline on platelet aggregation / H. Cameron, N. Ardlie // Prostagl. Leukotrien. Med. — 1982. — Vol. 9. — P. 117–182.
22. Carleton, R. A. Coronary arterial spasm. A clinical entity? / R. A. Carleton, A. D. Johnson // Modern Conc. Cardiovasc. Dis. — 1974. — Vol. 43. — P. 87–91.
23. Chen, K. Y. Impact of hypertension on coronary artery spasm as assessed with intracoronary acetylcholine provocation test / K. Y. Chen [et al] // J. Human Hyperten. — 2010. — Vol. 24. — P. 77–85.
24. Chilian, W. M. Microvascular distribution of coronary vascular resistance in beating left ventricle / W. M. Chilian, C. L. Eastham, M. L. Marcus // Am. J. Physiol. — 1986. — Vol. 251. — P. H779–H788.
25. Chierchia, S. Pathogenic mechanisms of coronary vasospasm / S. Chierchia // Acta med. scand. — 1982. — Vol. 660. — P. 49–56.
26. Clark, D. A. Coronary artery spasm. Medical management, surgical denervation and autotransplantation / D. A. Clark // J. Thor. Cardiovasc. Surg. — 1977. — Vol. 73. — P. 332–339.
27. Cliff, W. J. Blood vessels / W. J. Cliff // Cambridge university press. — 1976. — 214 p.
28. Cohen, R. A. 5-hydroxytryptamine can mediate endothelium-dependent relaxation of coronary arteries / R. A. Cohen, J. T. Shepherd, P. M. Vanhoutte // Am. J. Physiol. — 1983. — Vol. 245. — P. H1077–H1080.
29. Cohen, R. A. Effects of the adrenergic transmitter on epicardial coronary arteries / R. A. Cohen, J. T. Shepherd, P. M. Vanhoutte // Fed. proc. — 1984. — Vol. 43. — P. 2862–2866.
30. Conti, C. R. Coronary artery spasm and myocardial ischemia / C. R. Conti, R. C. Curry // Mod. conc. cardiovasc. dis. — 1980. — Vol. 49. — P. 1–6.
31. Curry, R. C. Effects of ergonovine in patients with and without coronary artery disease / R. C. Curry [et al] // Circulat. — 1977. — Vol. 56. — P. 803–807.
32. Delal, J. J. Evidence against generalized alpha-adrenergic hypersensitivity in patients with coronary and aoesophageal spasm / J. J. Delal [et al] // Brit. Heart J. — 1981. — Vol. 45. — P. 347–348.
33. Dole, W. P. Autoregulation of the coronary circulation / W. P. Dole // Prjg. cardiovasc. dis. — 1987. — Vol. 29. — P. 293–323.
34. Fam, W. M. Pressure — flow relationships in the coronary circulation / W. M. Fam, M. McGregor // Circ. Res. — 1969. — Vol. 25. — P. 293–301.
35. Feigl, E. O. Coronary physiology / E. O. Feigl // Physiol. rev. — 1983. — Vol. 63. — P. 2–205.
36. Feigl, E. O. Reflex parasympathetic coronary vasodilation elicited from cardiac receptors in the dog / E. O. Feigl // Circ. Res. — 1975. — Vol. 37. — P. 175–182.
37. Folts, J. Blood flow reduction in stenosed canine coronary arteries: vasospasm or platelet aggregation? / J. Folts, K. Gallagher, G. Rowe // Circulat. — 1982. — Vol. 85. — P. 248–255.
38. Franzen, D. Exercised-induced coronary spasm in near normal coronary arteries / D. Franzen, T. Benzing // Int. J. Vasc. Med. — 2010. — Vol. 2010. — P. 207–479.
39. Furehgott, R. F. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle / R. F. Furehgott // Circ. Res. — 1983. — Vol. 53. — P. 557–573.

40. Ganz, W. Editorial: Coronary spasm in myocardial infarction: fact or fiction / W. Ganz // *Circulat.* — 1981. — Vol. 63. — P. 487–488.
41. Gerova, M. Neurogenic and myogenic control of conduit coronary arteries: a possible interference / M. Gerova [et al] // *Basic res. cardiol.* — 1981. — Vol. 76. — P. 503–507.
42. Gertz, S. D. Endothelial cell damage and thrombus formation following partial arterial constriction: relevance to the role of coronary artery spasm in the pathogenesis of myocardial infarction / S. D. Gertz [et al] // *Circulat.* — 1981. — Vol. 63. — P. 476–482.
43. Goldberg, S. Coronary hemodynamic and myocardial metabolic alterations accompanying coronary spasm / S. Goldberg [et al] // *Amer. J. Cardiol.* — 1979. — Vol. 43. — P. 481–487.
44. Heistad, D. D. Augmented responses to vasoconstrictor stimuli in hypercholesterolemic and atherosclerotic monkeys / D. D. Heistad [et al] // *Circul. Res.* — 1984. — Vol. 54. — P. 711–718.
45. Heistad, D. D. Dietary treatment of atherosclerosis abolishes hyperresponsiveness to serotonin: implications for vasospasm / D. D. Heistad [et al] // *Circ. Res.* — 1987. — Vol. 61. — P. 346–351.
46. Higgins, C. B. Physiologic — angiographic correlates of coronary arterial stenosis in resting and intensely vasodilated states / C. B. Higgins [et al] // *Invest. radiol.* — 1982. — Vol. 17. — P. 444–452.
47. Hillis, L. D. Coronary artery spasm / L. D. Hillis, E. Braunwald // *The new Engl. J. Med.* — 1978. — Vol. 299. — P. 695–702.
48. Hirofumi, Y. Effects of a 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor, Fluvastatin, on Coronary Spasm After Withdrawal of Calcium-Channel Blockers / Y. Hirofumi [et al] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 51. — P. 1742–1748.
49. James, R. D. Chronotropic, inotropic and coronary artery blood flow responses to stimulation of specific canine sympathetic nerves and ganglia / R. D. James, D. E. Johnstone, J. A. Armour // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1984. — Vol. 62. — P. 1374–1381.
50. Kawano, H. Endothelial dysfunction and coronary artery spasm / H. Kawano, H. Ogawa // *Curr. Drug Targets Cardiovasc. Haematol. Disord.* — 2004. — Vol. 4. — P. 23–33.
51. Kawasaki, K. The function of intimal longitudinal smooth muscles of the human coronary artery / K. Kawasaki [et al] // *Exper.* — 1986. — Vol. 42. — P. 1222–1224.
52. Kosinski, E. J. Large and small coronary artery response to catecholamine, sympathetic nervous stimulation and nitroglycerine / E. J. Kosinski [et al] // *Fed. proc.* — 1974. — Vol. 33. — P. 414–414.
53. Kusama, Y. Variant angina and coronary artery spasm: the clinical spectrum, pathophysiology, and management / Y. Kusama [et al] // *J. Nippon. med. sch.* — 2011. — Vol. 78. — P. 4–12.
54. Lamping, K. G. Flow-mediated dilation attenuates constriction of large coronary arteries to serotonin / K. G. Lamping, W. P. Dole // *Am. J. Physiol.* — 1988. — Vol. 255. — P. H1317–1324.
55. Maseri, A. Coronary artery spasm: demonstration, definition, diagnosis and consequences / A. Maseri, S. Cherchia // *Prog. cardiovasc. dis.* — 1982. — Vol. 25. — P. 169–192.
56. Maseri, A. Transient transmural reduction of myocardial blood flow, demonstrated by thallium-201 scintigraphy, a cause of variant angina / A. Maseri, O. Porodi, S. Severi // *Circulat.* — 1976. — Vol. 54. — P. 280–288.
57. Mohrman, D. E. Competition between sympathetic vasoconstriction and metabolic vasodilatation in the canine coronary circulation / D. E. Mohrman, E. O. Feigl // *Circ. res.* — 1978. — Vol. 42. — P. 79–86.
58. Moreland, R. S. Adrenergic control of coronary arteries / R. S. Moreland, D. F. Bohr // *Fed. proc.* — 1984. — Vol. 43. — P. 2857–2861.
59. Nokano, T. Enhanced activity of variant phospholipase C- δ 1 protein (R257H) detected in patients with coronary artery spasm / T. Nokano [et al] // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105. — P. 2024.
60. Oliva, P. B. Arteriographic evidence of coronary arterial spasm in acute myocardial infarction / P. B. Oliva, J. C. Breckinridge // *Circul.* — 1977. — Vol. 56. — P. 366–374.
61. Ong, P. Coronary artery spasm as a frequent cause of acute coronary syndrome / P. Ong [et al] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 52. — P. 523–527.
62. Pace, J. B. Autonomic control of the coronary circulation / J. B. Pace // *Neural regulation of the heart.* — N.-Y.: Oxford Univ. press, 1977. — P. 313–344.
63. Pepine, C. J. Dynamic coronary blood flow reduction: supply side considerations / C. J. Pepine, R. L. Feldman // *Int. J. Cardiol.* — 1983. — Vol. 3. — P. 3–13.
64. Prinzmetal, M. Angina pectoris: I A variant form of angina pectoris: Preliminary report / M. Prinzmetal [et al] // *Am. J. Med.*, — 1959. — Vol. 27. — P. 375–388.
65. Prinzmetal, M. Variant form of angina pectoris / M. Prinzmetal [et al] // *J. A. M. A.* — 1960. — Vol. 3. — P. 102–108.
66. Robertson, D. Variant angina pectoris: investigation of indexes of sympathetic nervous system function / D. Robertson [et al] // *Am. J. Physiol.* — 1979. — Vol. 43. — P. 1080–1085.
67. Robertson, R. M. Tromboxane A₂ in vasotonic angina pectoris. Evidence from direct measurements and inhibitor trials / R. M. Robertson [et al] // *New Eng. J. Med.* — 1981. — Vol. 304. — P. 998–1003.
68. Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis / R. Ross, J. A. Gromset // *N. Eng. J. Med.* — 1976. — Vol. 295. — P. 369–377.
69. Saito, D. Changes in stenosis resistance and myocardial blood flow after a brief coronary occlusion in the dog / D. Saito [et al] // *Acta med. Okayama.* — 1983. — Vol. 37. — P. 423–429.
70. Sakanashi, M. On the mode of action of ergometrine in the isolated dog coronary artery / M. Sakanashi, K. J. Konemura // *Eur. J. Pharmacol.* — 1980. — Vol. 64. — P. 157–160.
71. Sechtem, U. Coronary vasospasm: is it a myth? / U. Sechtem [et al] // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* — 2010. — Vol. 10. — P. 19–26.
72. Shepherd, J. T. Spasm of the coronary arteries: causes and consequences (the scientist's view point) / J. T. Shepherd, P. M. Vanhoutte // *Mayoclin Proc.* — 1985. — Vol. 60. — P. 33–46.
73. Shepherd, J. T. Mechanisms responsible for coronary vasospasm / J. T. Shepherd [et al] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1986. — Vol. 8. — P. 50A–54A.
74. Suzuki, S. A novel genetic marker for coronary spasm in women from a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis / S. Suzuki [et al] // *Pharmacogenet. Genomics.* — 2007. — Vol. 17. — P. 919–930.

ОБЗОРЫ

75. Takao, N. Enhanced activity of variant phospholipase C-1 protein (R257H) detected in patients with coronary artery spasm / N. Takao [et al] // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105. — P. 2024–2029.
76. Takefuji, M. Mutation of ARHGAP9 in patients with coronary spastic angina / M. Takefuji [et al] // *J. Hum. Genet.* — 2010. — Vol. 55. — P. 42–49.
77. Tfelt-Hansen, P. General and regional haemodynamic effects of intravenous ergotamine in man / P. Tfelt-Hansen [et al] // *Clinic. Sci.* — 1983. — Vol. 65. — P. 599–604.
78. Toshiaki, K. Coronary artery spasm does not depend on the intracellular calcium store but is substantially mediated by the protein kinase C-mediated pathway in a swine model with interleukin-1 β in vivo / K. Toshiaki [et al] // *Circulation*. — 1996. — Vol. 94. — P. 190–196.
79. Uchida, Y. Functional medial thickening and folding of the internal elastic lamina in coronary spasm / Y. Uchida [et al] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2011. — Vol. 300. — P. H423–H430.
80. Vasan, R. S. Myocardial infarction associated with a myocardial bridge / R. S. Vasan, V. K. Bahl, M. Rogani // *Int. J. Cardiol.* — 1989. — Vol. 25. — P. 240–241.
81. Vatner, S. F. Alpha-adrenergic regulation coronary arteries / S. F. Vatner // *Am. J. cardiol.* — 1983. — Vol. 52. — P. 15A–21A.
82. Verrier, R. L. Delayed myocardial ischemia induced by anger / R. L. Verrier, E. L. Hagestad, B. Lown // *Circul.* — 1987. — Vol. 75. — P. 249–254.
83. Yoshinobu, M. Letter by Morikawa et al. Regarding Article, «Coronary Artery Spasm: A 2009 Update» / Y. Yoshinobu, Y. Mizuno, Y. Hirofumi // *Circulation*. — 2010. — Vol. 121. — P. 16.