

Н.П. Митьковская, И.В. Патеюк

Безболевая ишемия миокарда: патофизиологические особенности, прогностическое значение

Белорусский государственный медицинский университет

В обзоре литературы представлены сведения о патофизиологических особенностях безболевой ишемии миокарда, изложены данные о её распространенности и методах диагностики, отражено прогностическое значение безболевой ишемии миокарда у лиц различных контингентов. Ключевые слова: безболевая ишемия миокарда, стенокардия, холтеровское мониторирование ЭКГ

В 1957 году Р. Wood впервые сообщил, что среди обследованных ими 100 больных у 26 пациентов изменения на ЭКГ не сопровождались ангинозными болями. В дальнейшем это явление получило название безболевой или «немой» ишемии миокарда. В настоящее время под термином безболевая («немая») ишемия миокарда понимают клиническую форму ишемической болезни сердца (ИБС), при которой преходящее нарушение кровоснабжения миокарда не сопровождается приступом стенокардии или ее эквивалентами и выявляется только с помощью инструментальных методов исследования [13, 24].

Распространенность безболевой ишемии миокарда по данным различных литературных источников варьирует в пределах 9-57% [1, 11, 33]. Такой широкий диапазон значений связан, вероятно, с неоднородностью обследованных групп пациентов (возраст, продолжительность основного заболевания, включение или исключение из исследования лиц с факторами высокого риска или симптомами ИБС), разнообразием используемых методов диагностики, различием критериев диагностики «немой» ишемии миокарда [40].

Безболевая ишемия миокарда может быть как самостоятельной, так и сочетаться с другими формами ишемической болезни сердца. У 40-100% лиц со стенокардией регистрируются безболевые ишемические эпизоды [8]. При этом количество эпизодов ишемии, не сопровождающихся болью, составляет, по различным оценкам, 60-80%, т.е. только каждый пятый эпизод ишемии сопровождается стенокардией [4].

В основе безболевой ишемии миокарда, как и стенокардии, доминирует атеросклеротическое поражение коронарных артерий. У 50% больных с эпизодами «немой» ишемии миокарда при коронарной ангиографии выявляется гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение проксимальных отделов коронарных артерий. Для безболевой ишемии миокарда характерны преимущественное поражение правой коронарной артерии с компенсаторным развитием коллатералей в регионе кровоснабжения пораженных сосудов.

Патогенетические механизмы безболевой и болевой ишемии едины и обусловлены несоответствием между потребностью миокарда в кислороде и

коронарным кровотоком. «Немая» ишемия, так же как и стенокардия, возникает вследствие комбинации разнообразных причин, среди которых наиболее часто встречаются стеноз, спазм коронарных артерий и нарушение агрегации тромбоцитов [9]. Провоцировать её может ряд факторов, характерных и другим формам ИБС: физическая нагрузка, эмоциональное напряжение, курение, холод. Эпизоды безболевой ишемии миокарда чаще возникают утром и в вечернее время, что соответствует циркадному ритму стенокардии. Увеличение числа эпизодов безболевой ишемии миокарда в утренние часы связано с физиологическими изменениями: увеличением частоты сердечных сокращений и артериального давления, активацией тромбоцитов, повышением уровня катехоламинов в крови, уменьшением фибринолитической активности [30].

В процессе ишемии в кардиомиоцитах преобладает анаэробный гликолиз, что приводит не только к энергетическому голоданию клеток, но и к накоплению соединений (недоокисленные продукты, биологически активные вещества), которые раздражают нервные окончания в миокарде. Импульсы от нервных окончаний достигают сердечного сплетения, симпатических ганглий, далее передаются в гипоталамус и к коре головного мозга. Формируются болевые ощущения, которые соответствуют клиническим проявлениям стенокардии [16]. Нарушение болевой чувствительности имеет существенное значение в патогенезе безболевой ишемии миокарда [9]. Причины отсутствия боли могут быть обусловлены как нарушением формирования потока ноцицептивных (болевых) импульсов, так и повышением активности антиноцицептивной (противоболевой) системы [13]. Нарушение формирования потока ноцицептивных импульсов от ишемизированного миокарда и проведения их в центральную нервную систему. Согласно одной из гипотез, «немая» ишемия миокарда возникает при недостаточной силе и продолжительности воздействия раздражителя. Ишемия вызывает боль при достижении определенной пороговой величины (боль возникает в тех случаях, когда ишемия миокарда длится не менее 3 минут). Это подтверждается данными о достоверно меньшей глубине и длительности смещения сегмента ST при безболевой ишемии миокарда, в то же время известно о возникновении болевых приступов при минимальной выраженности ишемии миокарда, и, напротив, полном отсутствии клинической симптоматики при значительных ишемических изменениях. В нарушении формирования ноцицептивного потока играет роль уменьшение количества и чувствительности внутримиокардиальных рецепторов к аденозину, который является главным стимулятором болевых рецепторов и выделяется при ишемии миокарда [29, 38].

Причиной безболевой ишемии миокарда может быть поражение симпатических нервных волокон, что имеет место после перенесенного инфаркта миокарда, при сахарном диабете, сирингомиелии [34, 39]. При суточном мониторинге ЭКГ и велоэргометрической пробе у больных, перенесших инфаркт миокарда, около 75% всех эпизодов ишемии безболевые [36]. «Немая» ишемия миокарда наблюдается у больных ИБС с

диабетом значительно чаще, чем у больных ИБС без диабета. Согласно данным ряда авторов у больных диабетом с «немой» ишемией миокарда в отличие от больных с явной стенокардией выявляют нарушение вегетативной функции нервной системы. Следовательно, нейропатия является важным фактором риска возникновения «немой» ишемии миокарда у больных сахарным диабетом [26, 35, 37].

Восприятие ишемических болей в грудной клетке зависит и от модуляции сигналов, инициируемых ишемией, во внутренних ганглиях сердца, ганглиях средостения и грудной клетки. Местное воздействие на внутренние кардиальные нейроны ряда факторов (субстанция Р, брадикинин, окситоцин, ацетилхолин, никотин, аденозин и АТФ) приводит к изменению активности внутренних нейронов сердца. В эксперименте установлено, что аппликация этих факторов на эпикардиальную поверхность сердца изменяет активность нейронов узловых ганглиев продолжительностью до 45 минут [13].

Курильщики имеют повышенный риск развития безболевой ишемии миокарда. Курение увеличивает тонус коронарных артерий и при этом может снижать восприятие боли. Риск развития «немой» ишемии достоверно выше у курильщиков (63%) (по сравнению с некурящими-42%), т. е. курение является независимым предиктором ишемии [26].

Повышение активности антиноцицептивной (противоболевой) системы. Деятельность антиноцицептивной системы регулируется нервными и гуморальными механизмами. Нервные механизмы реализуются путем активации ретикулярной формации, таламуса, серого вещества вокруг сильвиева водопровода. Поток восходящих импульсов, идущих от сердца по блуждающему нерву, активизирует указанные структуры мозга, что приводит к уменьшению болевых ощущений [13]. Этот механизм представлен у бессимптомных пациентов с признаками ишемии в задней стенке левого желудочка при поражении правой коронарной артерии, где располагается большая часть восходящих вагусных волокон [5].

Гуморальные механизмы регуляции антиноцицептивной системы включают систему эндогенных опиоидных пептидов, которые, действуя центрально, вызывают селективное подавление ноцицептивных нейронов. Известны три группы эндогенных опиоидов, происходящих от трех разных молекул-предшественников: 1) эндорфины, секретируемые гипофизом, 2) энкефалины, секретируемые надпочечниками; 3) динорфины, источник которых пока не известен. Система эндогенных опиоидных пептидов играет важную роль в регуляции болевых ощущений (определенное значение имеет также способность эндорфинов и энкефалинов предотвращать активацию симпатoadреналовой системы и действие катехоламинов, являющихся фактором коронарospазма и агрегирующим агентом) [10, 13].

Установлено, что уровень эндорфинов в плазме крови больных с безболевой ишемией миокарда, как в покое, так и после физической нагрузки выше, чем у пациентов, у которых снижение интервала ST сопровождается приступом стенокардии [29].

Определенную роль в возникновении безболевого ишемии миокарда играют личностные особенности пациента. Выделяют психологические феномены (стиль восприятия боли, феномен отрицания), влияющие на способность воспринимать боль. Феномен отрицания позволяет защищаться от угрожающей и тревожной ситуации, уменьшать не только страх, но и ощущение боли. Следует учитывать в патогенезе и стиль восприятия боли-больные с безболевым ишемией миокарда имеют кроме сниженной чувствительности к боли вообще снижение тактильной чувствительности. Снижение восприятия боли может быть наследственно обусловленным или результатом особых условий воспитания [13].

Клиническую классификацию безболевого ишемии миокарда предложил в 1985 году P. Cohn. Согласно ей выделяют 3 группы больных с эпизодами безболевого ишемии миокарда. К первой группе относятся лица, у которых верифицирована ишемия миокарда, но они никогда не предъявляли жалоб на сердечно-сосудистые заболевания (полностью асимптоматическая группа); ко второй группе относятся больные, которые после перенесенного инфаркта миокарда имеют инструментально подтвержденные бессимптомные эпизоды ишемии; к третьей – лица, имеющие одновременно безболевые и болевые эпизоды ишемии. Таким образом, вторую и третью группу составляют лица с установленным диагнозом ИБС [23].

Методы диагностики. Наиболее распространенные и доступные методы диагностики ишемии миокарда – электрокардиографические (ЭКГ покоя, холтеровское мониторирование ЭКГ, различные нагрузочные пробы – велоэргометрия, тредмил, чреспищеводная электростимуляция предсердий, фармакологические провокационные пробы с добутамином, дипиридамолом, аденозином, холодная проба, психоэмоциональная нагрузка). Выявленная во время нагрузочных проб безболевая ишемия миокарда, маркером которой является депрессия сегмента ST, имеет высокую диагностическую значимость, являясь достоверным признаком коронарной недостаточности [8].

Чаще применяют непрерывную ступенчато возрастающую нагрузку на велоэргометре или тредмиле. Диагностическая ценность их приблизительно одинакова, хотя нагрузка на тредмиле более физиологична для пациента (он выполняет более привычную работу, движения более однообразны). Чувствительность и специфичность проб с дозированной физической нагрузкой составляют, по данным разных авторов, соответственно, 50-60% и 67-82%. Однако применение проб с дозированной физической нагрузкой часто затруднено из-за недостаточной тренированности пациента, наличия ортопедических и неврологических нарушений, выраженного повышения артериального давления. Определенные преимущества в связи с этим имеет кардиоселективная проба с чреспищеводной электростимуляцией предсердий, исключая ряд периферических факторов, при которой навязывание сердцу искусственного частого ритма вызывает повышение потребности миокарда в кислороде. Чувствительность и специфичность её варьируют в широких пределах: 20-96% и 50-70%, соответственно. Поэтому

проведение чреспищеводной электростимуляции предсердий рекомендуют, как правило, использовать для исключения ложноотрицательных (или ложноположительных) результатов нагрузочных проб. Реже в качестве провоцирующего агента используют лекарственные препараты, холод, психоэмоциональную нагрузку [6, 8, 10, 13].

Высокой диагностической ценностью в выявлении ишемии миокарда, в том числе бессимптомного варианта, обладает метод холтеровского (амбулаторного, суточного) мониторирования ЭКГ, позволяющий анализировать многочисленные показатели (провоцирующий ишемию фактор, количество эпизодов ишемии и время их возникновения в течение суток, амплитуду депрессии сегмента ST, среднюю частоту сердечных сокращений ишемического эпизода, продолжительность одного эпизода ишемии, суммарную длительность ишемии за сутки), сравнивать указанные показатели для дневного и ночного периодов суток. При оценке характера смещения сегмента ST большое значение имеет правильная его интерпретация. В качестве ишемических расцениваются эпизоды горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST, амплитудой 1 мм и более, длительностью не менее 0,08 сек. от точки j, продолжительностью 1 мин. и более, с интервалом между эпизодами не менее 1 мин. (правило «трех единиц») [9, 11, 12, 14, 30]. Высокая информативность метода холтеровского мониторирования ЭКГ возрастает при увеличении времени исследования до 48-72 часов. В ходе проведенного исследования среди лиц со стабильной стенокардией, через 24 часа мониторирования ЭКГ безболевого ишемия миокарда выявлена у 64%, через 48 часов этот показатель составил 83%, через 72 часа «немая» ишемия миокарда выявлена у 94% обследованных [21].

Проба с дозированной физической нагрузкой и холтеровское мониторирование ЭКГ, наиболее часто применяемые в диагностике безболевого ишемии миокарда, являются взаимодополняемыми и предоставляют независимую информацию.

Весьма чувствительным маркером ишемии является нарушение локальной сократимости миокарда, для выявления которой используется эхокардиография [3]. Значительно повышает информативность этого метода применение нагрузочных функциональных и фармакологических проб. Стресс-эхокардиография не только выявляет ишемию миокарда, но и дает возможность определить распространенность, локализацию и выраженность развившихся при этом нарушений локальной сократимости, оценить функцию миокарда [2, 7, 10, 15]. Чувствительность метода стресс-эхокардиографии в диагностике безболевого ишемии миокарда составляет 70%, специфичность — 80% [13].

Высокой чувствительностью (80-90%) и специфичностью (100%) в диагностике безболевого ишемии миокарда обладает перфузионная сцинтиграфия миокарда с ^{201}Tl в сочетании с физической нагрузкой. Признаком безболевого ишемии миокарда является дефект перфузии, появившийся на сцинтиграмме после физической нагрузки. Европейское

общество кардиологов рекомендует данную методику как приоритетную для выявления ИБС, в том числе безболевой ишемии миокарда [13].

Для диагностики метаболических изменений при ишемии миокарда разработаны методы с применением радиоактивных маркеров. В зависимости от характеристик изотопа применяют два основных метода визуализации миокарда: однофотонная эмиссионная компьютерная томография (применяются меченные радиоактивным йодом свободные жирные кислоты) и позитронно-эмиссионная компьютерная томография. Для её проведения синтезировано большое количество соединений: пальмитат, меченый радиоактивным углеродом (исследование метаболизма жирных кислот), ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (оценка потребления миокардом глюкозы), аммиак, меченый радиоактивным азотом (оценка регионарного кровотока) [6, 17]. Эпизоды безболевой ишемии миокарда характеризуются нарушением регионарного кровотока и регионарного потребления миокардом глюкозы. Недостатком метода является его высокая стоимость, поэтому он не может быть рекомендован для широкого применения [13].

«Золотым» стандартом диагностики ИБС является коронарная ангиография. По данным литературы существует прямая зависимость между наличием феномена безболевой ишемии миокарда и обнаружением стеноза коронарных артерий. С другой стороны известны факты наличия безболевой ишемии миокарда и отсутствия значимого стеноза по данным коронарографии, что довольно часто описано у женщин [7, 19].

Наличие «немой» ишемии миокарда является прогностически неблагоприятным фактором и, по данным разных исследователей, повышает риск коронарогенных осложнений в 2-19 раз, риск внезапной смерти – в 3-9 раз [8, 24]. Это делает необходимым проведение инструментального обследования с целью выявления безболевой ишемии миокарда, поиск критериев отбора пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов среди лиц определенных контингентов (при инфаркте миокарда и после него, при артериальной гипертензии, при гиперхолестеролемии, у больных с сахарным диабетом, у женщин), обследование практически здоровых, но имеющих факторы риска ИБС, лиц, так как у них безболевая ишемия миокарда встречается в 15 — 20% случаев, а клиническая манифестация ИБС в ближайшие годы у таких пациентов наблюдается в 3-4 раза чаще по сравнению с теми, кто не имел эпизодов безболевой ишемии миокарда [13].

Клиническая и прогностическая значимость безболевой ишемии миокарда при стабильном течении ИБС. Наличие бессимптомных эпизодов ишемии миокарда у пациентов со стабильной стенокардией по данным амбулаторного мониторинга ЭКГ указывает на неблагоприятный прогноз. Среди больных со стенокардией у 33% при повседневной физической активности выявили эпизоды безболевой ишемии миокарда. В течение 28-месячного наблюдения частота сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт, госпитализация по поводу стенокардии, баллонная ангиопластика) составила 51% среди больных с эпизодами ишемии по сравнению с 12% среди пациентов без подобных изменений. В другом

исследовании безболевого ишемия миокарда была выявлена у 43% больных стенокардией, получавших антиангинальную терапию. За 24 мес. наблюдения у 24% наблюдалась сердечная смерть (8%-у больных без «немой» ишемии миокарда) [26, 27]. Большинство авторов полагают, что у больных со стабильной стенокардией предиктором последующих неблагоприятных событий являются безболевые эпизоды ишемии миокарда продолжительностью более 60 мин за 24-часовой период мониторирования [4].

Клиническая и прогностическая значимость безболевой ишемии миокарда при инфаркте миокарда и после него. Многочисленные наблюдения за лицами, перенесшими инфаркт миокарда, свидетельствуют о плохом прогнозе безболевой ишемии миокарда. В одном из исследований больным на 4-7 день инфаркта миокарда было проведено холтеровское мониторирование ЭКГ, у 32% больных выявлено безболевое смещение сегмента ST. Через 18 месяцев у больных с безболевой депрессией сегмента ST частота сердечно-сосудистых событий (смерть, рецидив инфаркта миокарда) была больше (26%), чем у лиц без «немой» ишемии миокарда (6%) [34].

Безболевая ишемия миокарда у больных сахарным диабетом. Распространенность безболевой ишемии миокарда среди больных с сахарным диабетом значительно выше (в 2-7 раз), чем у лиц без диабета [18, 25, 32, 40]. Многие связывают это с более высокой распространенностью атеросклероза и ИБС в целом в популяции диабетических пациентов, но обращает на себя внимания осложнение сахарного диабета-диабетическая автономная нейропатия, в частности кардиоваскулярная её форма. Поражение афферентных висцеральных волокон, идущих от миокарда приводит не только к формированию сердечно-сосудистых заболеваний и увеличивает риск внезапной смерти, но и к тому, что ишемия может протекать без боли [7, 35, 37]. Повышение частоты безболевой ишемии миокарда при диабетической нейропатии подтверждено в ряде исследований. Например, Kempler P. в 2002 году, анализируя результаты амбулаторного мониторирования ЭКГ среди лиц с сахарным диабетом, установил, что при диабетической автономной нейропатии безболевая ишемия миокарда имеет место у 64,7%, а без этого осложнения-лишь у 4,1% пациентов [7]. Установлена корреляция между безболевой ишемией миокарда у пациентов с диабетом 2 типа и уровнем HbA1c, гомоцистеина, наличием ретинопатии и артериальной гипертензии, эректильной дисфункцией, микроальбуминурией [18, 22, 28, 31]. Наличие указанных факторов требует дополнительного обследования пациентов с сахарным диабетом для выявления безболевой ишемии миокарда [40].

Безболевая ишемия миокарда у женщин. Ишемия миокарда у женщин имеет определенные трудности в диагностике, это связано с ложным восприятием ИБС, как «не женской» болезни. Недостаточная изученность безболевой ишемии миокарда в целом усугубляется необходимостью дифференцированного подхода у женщин, так как существующие анатомо-

физиологические различия между полами обуславливают ряд особенностей в течение заболеваний сердца. Например, исследование Women's Ischemia Syndrome Evaluation показало, что почти половина женщин с ангинозными болями по результатам ангиографии не имели значимого стеноза коронарных артерий, но при дальнейшем обследовании у них выявлено снижение резерва коронарного кровотока [19]. При обследовании женщин с гемодинамически значимым стенозом (по данным коронароангиографии) было выявлено в ходе выполнения позитронно-эмиссионной томографии, что нарушения коронарного кровотока носят диффузный характер, а не ограничиваются зонами пораженных артерий [20]. Это предполагает вовлечение в патологический процесс сосудов микроциркуляторного русла. Поэтому для выявления безболевой ишемии миокарда у женщин требуется проведение методов диагностики, направленных на исследование коронарной перфузии (перфузионная сцинтиграфия в условиях нагрузочных проб) и метаболических изменений миокарда (позитронно-эмиссионная компьютерная томография) [40].

Литература

1. Адамян, К.Г., Айрапетян, Г.Г., Тер-Григорян, В.Р., Бадолян, Н.Г. Безболевая ишемия миокарда в раннем постинфарктном периоде: клиническое и прогностическое значение // Кардиология.-1996.-№ 11.-С. 22-25.
2. Алехин, М.Н., Божьев, А.М., Морозова, Ю.А. Возможности стресс-эхокардиографии с тредмилом в оценке безболевой ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология.-2000.-№ 11.-С. 13-16.
3. Анчиловская, Н.Г., Барт, Б.Я., Бащинский, С.Е. «Немая» ишемия миокарда: сравнительная оценка методов выявления, клиническое и прогностическое значение // Кардиология.-1994.-№ 5-6.-С. 82-85.
4. Бобров, В.А., Малиновская, И.Э., Ташук, В.К. Нестабильная стенокардия: длительное динамическое наблюдение по данным холтеровского мониторирования ЭКГ // Кардиология.-1993.-№ 8.-С. 26-28.
5. Бузиашвили, Ю. И., Кабулова, Р.И., Ханашвили, Е. М., Алемян, Б. Г., Асымбекова, Э. У., Стаферов, А.В., Шуваев, И.П., Джанджгава, Д.А., Синха, Д. Особенности поражения коронарного русла у больных с безболевой ишемией миокарда // Кардиология.-2004.-№ 2.-С. 4-7.
6. Васляева, С. Н., Люсов, В. А., Цыганкова, О. В., Гордеев, И. Г., Волов, Н. А. Безболевая ишемия миокарда: патогенетические и патофизиологические механизмы. Традиционные и метаболические аспекты терапии // Российский кардиологический журнал.-2004.-№ 4.-С. 74-83.
7. Верткин, А.Л., Ткачева, О.Н., Новикова, И.М. Безболевая ишемия и диабетическая автономная нейропатия // Русский медицинский журнал.-2005.-Т. 13.-№ 15.-С. 1036-1038.
8. Волков, В. И., Ермакович, И. И., Страна, В. И. Немая ишемия: особенности диагностики и лечения // Здоровье Украины.-2002.-№1.

9. Гелис, Л. Г., Полонецкий, Л. З., Латышев, С. И., Кардаш, О. Ф.. Безболевая ишемия миокарда у больных нестабильной стенокардией. Применение предуктала для лечения болевой и безболевого ишемии миокарда у больных нестабильной стенокардией // Пособие для врачей. – Минск, 1998. – 22 с.
10. Денисюк, В.И., Серкова, В.К., Малая, Л. Т. Стенокардия: Достижения, проблемы, перспективы.-Винница-Харьков: Державна картографічна фабрика, 2002. – 512 С.
11. Карпов, Ю.А., Померанцев, Е.В., Шиблева, В.В. Сопоставление данных суточного мониторирования ЭКГ и состояния коронарного русла у больных с различными вариантами течения нестабильной стенокардии // Кардиология.-1992.-№ 3.-С. 7-10.
12. Малая, Л.Т. «Немая» ишемия миокарда. Патогенез, диагностика, лечение // Украинский кардиологический журнал.-1997.-№ 3.-С. 72-75.
13. Окорочков, А. Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 6. Диагностика болезней сердца и сосудов. – М.: Мед. литература, 2002. – 464 С.
14. Серкова, В.К., Монастырский, Ю.И., Абу Намус Монзер. Клиническая и прогностическая значимость «немой» ишемии миокарда у больных гипертонической болезнью // Вісник Вінницького мед. університету.-1998.-№ 1.-С. 230-231.
15. Удрас, А.В., Шипилова, Т.В., Пшеничников, И.Б., Лаане, П.Г. Функциональное состояние миокарда у больных ишемической болезнью сердца с безболевого ишемией по данным эхокардиографии // Кардиология.-1995.-№ 1.-С. 14-17.
16. Шмидт, Р., Тевс, Г. Физиология человека. – 1996. – Москва «Мир»
17. Шелберт, Х. Р. Изучение метаболических процессов в миокарде человека с помощью методов позитронно-эмиссионной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Пер. с англ.-Медикография: Метаболизм миокарда и лечение ИБС. – 1999. – Выпуск 60. – Т. 21.-№2.-С. 54-64
18. Araz, M., Celen, Z., Akdemir, I., Okan, V. Frequency of silent myocardial ischemia in type 2 diabetic patients and the relation with poor glycemic control // Acta Diabetol.-2004.-Vol. 41.-P. 38 – 43.
19. Bairey Merz, C.N., Olson, M.B., Johnson, B.D. Women's Ischemia Syndrome Evaluation. Cholesterol-lowering medication, cholesterol level, and reproductive hormones in women: the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) // Am. J. Med. – 2002.-Vol. 113. – P. 723 – 727.
20. Buchthal, S. D., Hollander, J. A., Merz, C. N. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms // Engl. J. Med. – 2000.-Vol. 342. – P. 829 – 835.
21. Causse, C., Allaert, F. A., Marcantoni, J. P., Wolfe, J. E. Frequency and detection rate of silent myocardial ischemia by Holter monitoring in patients with stable coronary insufficiency under treatment // Arch. Mal. Coeur. Vaiss.-2001.-Vol. 94. – P. 779 – 784.

22. Chico, A., Tomas, A., Novials, A. Silent myocardial ischemia is associated with autonomic neuropathy and other cardiovascular risk factors in type 1 and type 2 diabetic subjects, especially in those with microalbuminuria // *Endocrine*.-2005.-Vol. 27.-P. 213 – 217.
23. Cohn, P.F. Silent myocardial ischemia as a manifestation of asymptomatic coronary artery disease: What is appropriate therapy // *Am. J. Cardiol*.-1985.-Vol. 56, №6.-P. 28-34.
24. Cohn, P. F., Fox, K. M., Daly, C. Silent myocardial ischemia // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108.-P. 1263-1277.
25. Cosson, E., Guimfack, M., Paries, J., Paycha, F., Attali, J. R., Valensi, P. Are silent coronary stenoses predictable in diabetic patients and predictive of cardiovascular events // *Diabetes*. – 2003.-P. 470-476.
26. Deedwania, P.C., Carbajal, E.V. Silent ischemia during daily life is an independent predictor of mortality in stable angina // *Circulation*.-1990. – Vol. 81.-P. 748-756.
27. Deedwania, P.C., Carbajal, E.V. Ambulatory electrocardiography evaluation of asymptomatic, unstable and stable coronary artery disease patients for myocardial ischemia // *Cardiol. Clinics*.-1992.-Vol. 10, № 3.-P. 417-430.
28. DeLuca, A. J., Saulle, L. N., Aronow, W. S., Ravipati, G., Weiss, M. B. Prevalence of silent myocardial ischemia in persons with diabetes mellitus or impaired glucose tolerance and association of hemoglobin A1c with prevalence of silent myocardial ischemia // *Am. J. Cardiol*. – 2005.-Vol. 95. – P. 1472-1474.
29. Droste, C., Roskamm, H. Experimental pain measurement in patients with asymptomatic myocardial ischemia. // *J. Amer. Coll. Cardiol*. – 1983.-Vol. 1.-P. 940-945.
30. Gibson, C. M., Ciaglo, L. N., Southard, M. C., Takao, S., Harrigan, C., Lewis, J., Filopei, J., Lew, M., Murphy, S. A., Buros, J. Diagnostic and prognostic value of ambulatory ECG (Holter) monitoring in patients with coronary heart disease: a review // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2007.-Vol.23. – P. 135 – 145.
31. Gokcel A., Aydin M., Yalcin F. Silent coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus // *Acta Diabetol*. – 2003.-Vol.40. – P. 176 – 180.
32. Inoguchi, T., Yamashita, T., Umeda, F. High incidence of silent myocardial ischemia in elderly patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus // *Diabetes Res. Clin. Pract*. – 2000.-Vol.47. – P. 37 – 44.
33. Koistinen, M. J. Prevalence of asymptomatic myocardial ischaemia in diabetic subjects // *Br. M. J*. – 1990.-Vol.301. – P. 92-95.
34. Langer, A., Minkowitz, J., Dorian, P. Pathophysiology and prognostic significance of Holter-detected ST segment depression after myocardial infarction. The tissue plasminogen activator: Toronto (TPAT) study group // *J. Amer. Coll. Cardiol*.-1992.-Vol.20, № 6.-P. 1313-1317.
35. Langer, A., Freeman, M. R., Josse, R. G., Steiner, G., Armstrong, P. W. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus // *Am. J. Cardiol*. – 1991.-Vol.67. – P. 1073 – 1078.

36. Mickley, H., Nielsen, J.R., Berning, J., Junker, A., Moller, M. Characteristics and prognostic importance of ST-segment elevation on Holter monitoring early after acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.*-1995.-Vol. 76, № 8.-P. 537-542.
37. Shakespeare, C. F., Katritsis, D., Crowther, A., Cooper, I. C., Coltart, J. D., Webb Peplow, M. W. Differences in autonomic nerve function in patients with silent and symptomatic myocardial ischaemia // *Br. Heart J.* – 1994.-Vol. 71. – P. 22-29.
38. Shell, W.E., Kivowitz, C.F., Rubins, S.B., See, J. Mechanism and therapy of silent myocardial ischemia: the effect of transdermal nitroglycerin // *Amer. Heart J.*-1986.-Vol. 112.-P. 222-229.
39. Taylor, S.H. Therapeutic targets in ischaemic heart disease // *Drugs.*-1992.-Vol. 43, Suppl. 1.-P. 1-8.
40. Xanthos, R., Ekmektzoglou, K. A., Papadimitriou L. Reviewing myocardial silent ischemia: Specific patient subgroups // *Int. J. Cardiol.* – 2007.-P. 1-8.