

DOI: <https://doi.org/10.34883/Pl.2021.13.1.010>
УДК 616.127-005.4

Янушко В.А.¹, Климчук И.П.², Кордзахия Г.Э.², Тимофейчик Е.С.³

¹ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

² 4-я городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко, Минск, Беларусь

³ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Yanushko V.¹, Klimchuk I.², Kordzakhia G.², Timofeychik E.³

¹ Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

² 4th City Clinical Hospital named after Mikalaj Saučanka, Minsk, Belarus

³ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Безболевая ишемия миокарда. Обзор литературы

Silent Myocardial Ischemia. Literature Review

Резюме

Депрессия сегмента ST при отсутствии симптомов в настоящее время является выраженной аномалией у пациентов с ишемической болезнью сердца. Депрессия сегмента ST без возникновения стенокардии является маркером нарушения перфузии миокарда и ишемии. Во время 24-часовой записи большинство эпизодов ишемии у пациентов с ишемической болезнью сердца протекают бесследно и происходят при относительно нормальной частоте сердечных сокращений. Сочетание скрытой ишемии и ишемии, связанной со стенокардией, называется общей ишемической нагрузкой. Безболевая ишемия имеет важное прогностическое значение для выявления пациентов, у которых могут развиваться последующие миокардиальные события. Эпизоды тихой ишемии и, следовательно, общая ишемическая нагрузка могут быть уменьшены с помощью стандартной антиангинальной терапии – меры, которая может иметь благоприятное влияние на исход заболевания. Однако доказательств того, что снижение общей ишемической нагрузки на самом деле улучшает исход, пока нет.

Ключевые слова: безболевая ишемия миокарда, ЭКГ, цитокины, атеросклероз, ангиография.

Abstract

ST-segment depression in the absence of symptoms is now a well-defined abnormality in patients with coronary artery disease. ST-segment depression without the occurrence of angina is a marker of myocardial perfusion defects and ischemia. During 24-hour recordings, most episodes of ischemia in patients with coronary artery disease are silent and occur with relatively normal heart rates. The combination of silent ischemia and ischemia associated with angina is referred to as total ischemic burden. Silent ischemia is prognostically important for identifying those patients, in who subsequent myocardial events may develop. The episodes of silent ischemia, and thus total ischemic burden, can be reduced by standard antianginal therapy – the measure that may have a favorable influence on patient's outcome. However, the proof that reduction of the total ischemic burden actually improves the outcome is not yet available.

Keywords: silent myocardial ischemia, ECG, cytokines, atherosclerosis, angiography.

Безболевая ишемия миокарда (ББИМ) уже четвертое десятилетие признана в качестве формы ишемической болезни сердца (ИБС). В предыдущие десятилетия были проведены важные исследования в области патофизиологии, диагностики, заболеваемости, прогнозирования и лечения этого синдрома. Последние исследования продолжают добавлять дополнительные данные по каждой из этих областей, уделяя особое внимание сравнительной оценке эффективности различных диагностических процедур и влиянию терапии на прогноз.

ББИМ в настоящее время признается в качестве формы ИБС, а также имеются существенные данные, связывающие ее возникновение (диагностированное любым возможным способом) с неблагоприятным прогнозом. Эволюция ББИМ как формы ИБС включает три различных периода, продолжительность каждого составляет приблизительно одно десятилетие. Таким образом, 1970-е годы представляют собой период, в течение которого был определен синдром и его патофизиология и установлены масштабы его распространения (по данным различных диагностических процедур), 1980-е годы являются периодом прогнозирования, а 1990-е годы представляют собой терапевтическую эпоху, в особенности эти годы отражали влияние терапии на прогноз. В настоящем обзоре кратко излагается эволюция ББИМ, особое внимание уделяется периоду с 2000 года до настоящего времени, акцент сделан на те области, в которых сохраняются разногласия.

Патофизиология

Хотя точный механизм кардиальной боли остается неясным, важные последние данные указывают на то, что аденозин является химическим посредником для этого процесса [1]. До настоящего доклада наиболее примечательными клиническими исследованиями были новаторские исследования порогового уровня соматической боли Droste и Roskamm [2], которые предполагали имеющиеся различия между пациентами с заболеваниями коронарных артерий со стенокардией и пациентами, у которых она отсутствовала. Эти различия впоследствии были подтверждены другими группами.

Была также подробно изучена возможная роль эндорфиновых механизмов в болевых реакциях. Как правило, различные концентрации этих опиоидных веществ присутствуют в плазменной и спинномозговой жидкости и отвечают за опосредование чувствительности к боли. В ряде документов, подготовленных различными лабораториями, этот вопрос непосредственно рассматривался в рамках измерений уровней эндорфина в плазме. Sheps et al. [3] сообщили о наличии более высоких уровней эндорфина в плазме при ББИМ. Falcon et al. [4], используя данные, полученные в ходе коронарной ангиопластики, также предположили связь между уровнями эндорфина и симптомами ИБС. Однако не все исследователи пришли к одному и тому же выводу. Marchant et al. [5] сообщили, что уровни эндорфина были аналогичны у пациентов с болевой и безболевой ишемией миокарда, предполагая, что эндогенные опиаты не играют важной роли в моделировании симптомов ИБС. Таким образом, разногласия в отношении связи между эндорфинами и ББИМ по-прежнему существуют. Более новые данные касаются связи воспалительных цитокинов и ББИМ [6]. Группа исследователей,

предоставившая эти данные, не только сообщила о продукции воспалительных цитокинов, но и отметила, что противовоспалительная модель производства цитокинов наблюдалась именно у пациентов с ББИМ [6]. Учитывая значимость воспаления и лейкоцитов в отношении ишемии миокарда, изучение экспрессии периферических бензодиазепиновых рецепторов лейкоцитов может давать разные результаты у пациентов со стенокардией и без нее исходя из взаимодействия между бензодиазепинами и опиоидными анти-ноцицептинами. Mazzone et al. [7] обнаружили, что экспрессия бензодиазепиновых рецепторов действительно была выше у пациентов с ББИМ. Может ли активация иммунной системы являться одним из ключевых элементов для появления симптомов стенокардии? Это новый интересный поворот требует дальнейшего прояснения.

Патофизиология ББИМ у пациентов с СД может иметь неврологическую основу, потому что диабетические пациенты часто имеют клинически явную невропатию в качестве причины их ББИМ, хотя во многих случаях нейропатия субклиническая, а обнаружиться может только автономная нейропатия [8]. Несмотря на это наблюдение, субъективные симптомы ИБС, возникшей в результате стеноза или окклюзии коронарных артерий, могут не отличаться у пациентов, не имеющих СД (то есть только около 27% пациентов обеих групп сообщили об отсутствии симптомов в данном исследовании) [9]. Другие современные данные свидетельствуют о том, что сочетание микроальбуминурии и ББИМ является особенно плохим прогностическим индикатором у пациентов с СД [10], кроме того, эректильная дисфункция может быть маркером ББИМ у пациентов с СД [11, 12].

Гемодинамические нарушения сердца. Преимущество чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в том, что оно позволило точно определять последовательность изменений коронарных сосудов при развитии ИБС. Sigwart et al. [13] обнаружили, что параметры релаксации были наиболее чувствительными из всех переменных, измеренных в течение первых 30 секунд после окклюзии. Это подтвердило более ранние доклады об экспериментальных исследованиях на животных, а также других исследованиях с проведением ЧКВ на людях. Кроме того, стенокардия возникает через 25 секунд после окклюзии бассейна коронарных артерий и обычно перед изменениями ЭКГ. Однако переход на симптоматическую стадию может не произойти. Было бы справедливо резюмировать, основываясь на практических исследованиях, гемодинамическом мониторинге и, в том числе, временной обструкции коронарной артерии во время ЧКВ, что боль является последним событием в последовательности, которая характеризует ИБС.

Другая область исследований связана с объемом миокарда, подвергшимся ишемическому процессу. Hirzel et al. [14] сообщили о гемодинамических изменениях у 36 пациентов с ББИМ и 36 пациентов со стенокардией, вызванных физическими упражнениями. Они сообщили, что в одинаковых условиях и при равной физической активности в обеих группах наблюдались сопоставимые гемодинамические отклонения, указывающие на ИБС пациентов. Cohn et al. [15] представили аналогичные результаты, используя радионуклидную вентрикулографию в более раннем исследовании 40 пациентов.

Другим методом исследования миокарда является перфузионная сцинтиграфия миокарда с таллием-201. В одном из таких исследований Gasperetti et al. [16] сообщили об аналогичной степени перфузии Th-201 у пациентов с болевой и безболевой формой ИБС. При перфузионной сцинтиграфии миокарда могут также использовать внутривенное введение Rb-82. Deanfield et al. [17] использовали позитронно-эмиссионную томографию с перфузией Rb-82 в 24-часовом амбулаторном мониторинге, тренировочных испытаниях и тесте холодного прессора у 34 пациентов со стенокардией. Не было обнаружено существенной разницы в изменении поглощения Rb-82 в аномальном сегменте миокарда у пациентов со стенокардией по сравнению с пациентами с ББИМ. Гипотеза о том, что при ББИМ поражается меньшая площадь миокарда, остается недоказанной вследствие данных радионуклидных исследований.

Холтер-мониторинг, или холтеровское мониторирование, который в основном используется в качестве средства контроля аритмии, также оказался полезным в прояснении патофизиологических механизмов ББИМ. Холтер-мониторинг показал, что около 75% всех ишемических эпизодов безболевые («немые») и что большинство циркадных вариаций в ишемических эпизодах происходят после пробуждения утром или во время того, как человек просыпается и поднимается ночью [18]. В последних исследованиях было выявлено, что депрессия сегмента ST при ББИМ на записи Холтера связана с более серьезными нарушениями, что было определено в рамках ангиографии и выполнения сцинтиграфии [19]. Эти выводы говорят о послеоперационной обратимости дисфункции миокарда, подтверждающей теорию о том, что повторяющиеся ишемические атаки могут вызвать «станнинг» («оглушение», «ошеломление», гипоперфузия) миокарда [20].

Физические нагрузки, курение и психологический стресс хорошо задокументированы как ишемические триггеры [18]. Последний заслуживает особого внимания. Кор et al. [21] измерили показатели изменчивости сердечного ритма с помощью Холтер-мониторинга на протяжении 60 минут до и после каждого из 68 ишемических эпизодов, вызванных психологическим стрессом, и обнаружили, что вегетативные изменения могут способствовать ББИМ. Усиленная агрегация тромбоцитов и/или изменения в тонусе сосудов являются другими предлагаемыми механизмами, способствующими развитию ББИМ. Наблюдение за неуклонным увеличением ЧСС, предшествующем ишемическому эпизоду, предлагается больше в качестве основы для многих ишемических атак, которые когда-то считались вазоспастическими по происхождению.

Заболеваемость

По мере развития ББИМ классифицируется тремя отдельными группами:

- 1) полностью бессимптомные пациенты;
- 2) пациенты, которые не имеют симптомов после инфаркта миокарда (ИМ);
- 3) пациенты, у которых ИБС характеризуется симптомными и бессимптомными ишемическими эпизодами.

Популяция лиц без симптомов. Оценка распространенности полностью безболевой формы ИБС выполнена путем исследования

патологии атеросклеротического поражения коронарных артерий среди взрослого населения, у которого, предположительно, не было ИБС на момент смерти, населения, умершего в результате травм или несердечной патологии. В одном из наиболее известных исследований такого рода, которое включало в себя приблизительно 24 000 вскрытий, средняя заболеваемость ИБС составила 4,5% [20].

Другой способ оценки заболеваемости ИБС у бессимптомных пациентов заключается в обследовании большого числа таких пациентов и последующем проведении коронарной ангиографии у пациентов с ИБС. Этот скрининг может быть выполнен с помощью различных неинвазивных методов, включая электронно-лучевую томографию (ЭЛТ). Используя этот метод в недавнем исследовании, He et al. [23] обнаружили кальцификацию коронарной артерии, которая предполагала наличие ББИМ, которая была найдена при последующей радионуклидной диагностике. При выполнении радионуклидных исследований 1390 человек ВВС США было обнаружено, что у 34 человек из них (около 2,5%) был стеноз коронарных артерий, степень которого составила не менее 50% [24]. В своем историческом исследовании Eriksson and Thaulow [25] изучали мужчин – офисных работников в возрасте от 40 до 59 лет в 2014 году в Норвегии: 69 человек имели по меньшей мере 50% стеноз в одной коронарной артерии, и 50 человек из 69 (2,8% от общего числа) были полностью бессимптомными. Этот процент очень близок к проценту в исследовании ВВС США.

Одним из путей повышения диагностической мощности является сочетание нескольких диагностических процедур. Так, Uhl et al. [26] провели обследование 191 летчика с аномалиями ЭКГ. Прогностическое значение только ЭКГ составило 21% по сравнению с 75% для ЭКГ в сочетании со сцинтиграфией.

Популяция лиц без симптомов после ИМ. Существуют статистические данные о заболеваемости среди пациентов, которые перенесли ИМ, но сейчас они не имеют симптомов ИБС. ББИМ выявляется у около 50 000 бессимптомных пациентов в год на протяжении 30-дневного периода после ИМ. Холтер-мониторинг используется все чаще для обнаружения ББИМ у пациентов, которые не способны выполнять физические упражнения в связи с заболеванием периферических сосудов или другими заболеваниями. Сообщаемая частота ББИМ у пациентов в постинфарктный период (с использованием различных диагностических методов) – от 30 до 42% [18].

Популяция лиц с симптомными и бессимптомными эпизодами ИБС. Важное значение бессимптомных эпизодов у пациентов с ИБС было продемонстрировано Shang and Pepine [30]. В своем исследовании 1977 года они косвенно доказали, что безболевая депрессия ST-сегментов указывает на ИБС, заметно сокращая их возникновение с помощью частого профилактического использования нитратов.

В упомянутом выше исследовании Deanfield и его коллег [17] комбинирование Холтер-мониторинга с диагностикой путем перфузии рубидия, чтобы подтвердить изменения в сегменте ST. Из 1934 случаев горизонтальной и косонисходящей депрессии ST-сегмента только 470 (или 24%) сопровождала стенокардия, у Schang and Pepine – 25%.

Популяция лиц без симптомов. Данные Холтера-мониторинга не оказались надежными для отдельных групп населения в случае прогнозирования эпизодов ССЗ, в отличие от кардиологических стресс-тестов. Двумя крупнейшими эпидемиологическими исследованиями являются исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial study) [31] и Lipid Research Clinics Mortality Follow-Up Study [32]. В ходе исследования Куоріо финских мужчин среднего возраста без симптомов ИБС было установлено, что ББИМ, индуцированная физическими упражнениями, является одним из главных предикторов смертности от ИБС, если присутствует еще по меньшей мере один стандартный фактор риска [33]. У бессимптомной популяции лиц выполнение эхокардиографии не дает столько прогностических данных, которые получены в ходе проведения только ЭКГ [34]. Важность последовательной диагностики была продемонстрирована Josephson и его коллегами [35] в последующем докладе об исследовании группы лиц без симптомов (Baltimore Longitudinal Aging Study (BLSA)) [27]. В исследовании BLSA было выявлено, что переход от нормального к аномальному расположению ST-сегмента при проведении диагностики сопряжен с тем же риском в отношении будущих ишемических эпизодов, что и изначальная аномалия.

В группе лиц с СД без симптомов ИБС (с ББИМ, индуцированной физическими упражнениями) пациенты с микроальбуминурией имеют прогноз хуже, чем пациенты с СД и ББИМ без микроальбуминурии, как отмечалось ранее [10].

Использование Холтер-мониторинга в бессимптомной популяции лиц ограничено. В 1989 году Hedblad et al. [37] сообщили результаты их исследования «Men born in 1914», проведенного в Швеции. Из 394 человек, прошедших анализ ST-сегмента после 24 часов наблюдения Холтер-мониторингом, у 341 ранее не было выявлено ССЗ. 70 человек из 341 показали по крайней мере один эпизод депрессии ST-сегмента, и 12 человек (14%) умерли в течение последующего 43-месячного периода. Этот показатель был в два раза выше, чем высчитанный у 262 человек без депрессии ST-сегмента (19 смертей, или 7%; $P < 0,005$).

Несмотря на существование этих двух исследований, использование амбулаторного мониторинга для обнаружения ББИМ при бессимптомной ИБС, за неимением других свидетельств, не рекомендуется в качестве действительного скринингового теста, по сравнению с проведением кардиологического стресс-теста; однако стресс-тест также имеет свои недостатки. Например, в силу проблемы ложноположительных результатов у бессимптомных лиц стресс-тесты следует рассматривать в качестве процедур выявления только в тех случаях, когда лица подвержены многочисленным факторам риска и/или имеющие семейный анамнез, отягощенный ИБС.

Популяция лиц без симптомов после ИМ. Имеется значительный объем данных о пациентах, у которых после ИМ нет симптомов ИБС. Реестр исследования CASS (Coronary Artery Surgery Study) состоит в основном из постинфарктных бессимптомных пациентов или пациентов со слабыми симптомами. Помимо этого исследования имеются многочисленные доклады, описывающие прогноз в отношении пациентов, у которых был острый ИМ. Статистические данные, основанные на проведении стресс-тестов у постинфарктных пациентов, показывают, что

вызываемая физическими упражнениями депрессия ST-сегмента заметно увеличивает годовую смертность. Например, в исследовании Theououx и его коллег [40], на протяжении которого они проводили нагрузочные тесты у пациентов, годовой коэффициент смертности составил 2,1% (3 из 146) у пациентов без ИБС и 27% (17 из 64) при наличии ИБС ($P < 0,001$). Авторы сообщили, что стенокардия в присутствии депрессии ST-сегмента не оказывает никакого влияния на эти статистические данные.

Популяция лиц с симптомными и бессимптомными эпизодами ИБС. ББИМ у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) (выявляется с помощью непрерывного мониторинга ЭКГ при госпитализации) прогнозирует рост смертности и заболеваемости [43]. Ситуация не столь ясна с хронической стенокардией, несмотря на тот факт, что в настоящее время существует значительный объем данных, касающихся прогнозов в отношении пациентов со стабильной стенокардией, исходя из проведения длительного амбулаторного ЭКГ-мониторинга. Многие из этих данных свидетельствуют о том, что доказательство Холтер-мониторинга наличия признаков ИБС добавляет важные дополнительные данные к тем, что получены из клинической истории болезни и/или стресс-тестов.

Четко установлен неблагоприятный прогноз для пациентов с хронической стенокардией, которые при проведении нагрузочных тестов показывают безболевые эпизоды ИБС, особенно в тех случаях, когда продолжительность упражнений сокращается [49]. Предположительно, эти лица имеют как болевые, так и безболевые эпизоды ишемии и во время ежедневной деятельности.

С другой стороны, Mark et al. [51] посчитали, что депрессия ST-сегмента без стенокардии имеет тот же прогноз для пациента, что и отрицательный нагрузочный тест (отсутствие стенокардии), но радионуклидные методы исследования не подтвердили эти результаты. Например, Assay et al. [52] обнаружили более неблагоприятный прогноз при ББИМ, чем при болевых эпизодах ишемии среди 55 пациентов, обследованных с использованием перфузии Th-201.

Последнее слово о важности ББИМ должно включить в себя упоминание о ее роли в операционной оценке сердечно-сосудистого риска. Периоперационный Холтер-мониторинг стал популярен как у кардиологов, так и у анестезиологов. Mangano et al. [54] опубликовали несколько исследований, подтверждающих его полезность. Например, они обнаружили, что послеоперационная ИБС возникла в 41% случаев. Landesberg et al. [55] недавно коррелировали длительную ББИМ во время периоперационного Холтер-мониторинга с послеоперационными инфарктами.

Медикаментозная терапия

Прогноз у полностью бессимптомных лиц с ББИМ в целом благоприятный, за исключением тех, у кого выявлено многососудистое поражение коронарного русла, с его соответственно более неблагоприятным прогнозом. В отличие от бессимптомных лиц с однососудистым поражением коронарного русла, у которых может возникнуть стенокардия или нелетальный ИМ, бессимптомные лица с множественным

сосудистым поражением коронарного русла или с поражением ствола левой коронарной артерии (ЛКА) имеют более высокий риск внезапной смерти или обширного ИМ, и поэтому их лечение состоит не только в избегании факторов риска. Их лечение аналогично лечению пациентов с ББИМ и ИБС. Например, лечение с помощью бета-блокаторов рекомендуется для пациентов, находящихся в постинфарктном состоянии, с тем, чтобы снизить смертность и рецидив. Данные свидетельствуют (но не доказывают) о том, что бета-блокаторы улучшают прогноз у пациентов после инфаркта, уменьшая ИБС и осложнения. Ruberman et al. [56] провели крупное исследование с использованием данных BHAT (Beta Blocker Heart Attack Trial). Исследователи обнаружили, что депрессия ST-сегмента при Холтер-мониторинге была связана с увеличением смертности. Самое важное, что касается медицинского обслуживания и лечения, относительный риск в группе, получавшей пропранолол, был значительно ниже, чем в группе, получавшей плацебо. Кроме того, фармакологические средства включают в себя длительно действующие нитраты либо в виде мази, изосорбидного динитрата, либо изосорбидные моонитратные препараты, а также антагонисты кальция и бета-блокаторы. Выбор лекарств зависит от того, вызвана ли ишемия увеличением работы сердца или вазоспастическими механизмами или задействовано и то и другое. В первом случае потребности в кислороде миокарда повышаются, как правило, в связи с увеличением ЧСС и АД.

Предотвращая это увеличение, бета-блокаторы являются эффективной формой терапии, даже более чем антагонисты кальция, хотя последние полезны в комбинации, как это было продемонстрировано в ряде сравнительных исследований [57–59]. Они также полезны для предотвращения осложнений в периоперационный период пациентов [60].

Помимо этих традиционных антиишемических препаратов имеются также данные, показывающие преимущества аспирина и статинов. В крупном шведском исследовании была выявлена роль аспирина в лечении ИБС и его защитная роль относительно ИМ [61]. Прием статинов также относится к методам лечения ИБС [62], предположительно за счет благоприятного (возможно, противовоспалительного) воздействия на эндотелиальную функцию.

Оказывает ли любая терапия, кроме хирургической реваскуляризации, благоприятное воздействие на прогноз пациентов с хронической ИБС, все еще неясно. Несмотря на это, в исследовании ASIST (Atenolol Silent Ischemia Study) [65] у пациентов с КБС и ИБС или без нее, получающих атенолол в качестве лечения, в результате приема препарата уменьшилось число эпизодов ИБС по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо.

Хирургическое лечение в сравнении с лекарственной терапией.

Помимо Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot study (будет обсуждаться позднее), надлежащие данные о коронарном шунтировании при ББИМ ограничены. Исследование Seattle Heart Watch, проведенное Медицинским факультетом Вашингтонского университета в Сиэтле, – одно из таких исследований [69]. В дополнение к этому сопоставимому ретроспективному исследованию, проведенному Вашингтонским университетом, было также несколько сообщений о хирургических исследованиях без попыток создания контрольных групп. Например, в Бостоне было

обследовано 20 пациентов [70], 14 из которых были полностью бессимптомны, 6 из них перенесли ранее ИМ. Это исследование было уникально тем, что у 16 пациентов были предоперационные нагрузочные тесты, 14 из них демонстрировали ББИМ. Единственная смерть в этом исследовании произошла через 5 лет после операции.

Исследование CASS [71,72] в отличие от Seattle Heart Watch было случайным исследованием. Результаты показали отсутствие статистически значимых различий в выживании пациентов, получающих лекарственную терапию или хирургическую помощь. Исключение составляет тройное сосудистое поражение коронарного русла с ФВ менее 50%. Реестр CASS также включал 53 бессимптомных пациента с поражением ствола левой коронарной артерии (ЛКА). Их перспективы были значительно лучше при применении коронарного шунтирования по сравнению с терапией лекарственными препаратами [73].

Вероятно, наилучшие данные о воздействии лечения на прогноз получены в ходе экспериментального исследования ACIP Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot study [76]. Пациенты были разделены на 3 группы: те, кто получал лекарственную терапию, направленную на лечение стенокардии, лечение ИБС (Holterdriven), и те, кому была проведена реваскуляризация. Основные цели заключались в том, чтобы сравнить 12-недельную эффективность трех стратегий лечения при подавлении ИБС и оценить возможность более широкого исследования прогноза у пациентов с ББИМ. В экспериментальном исследовании приняли участие 618 пациентов, при этом ИБС подавлялась у 40–55% пациентов в течение 12 недель с использованием либо низких, либо средних доз лекарственных препаратов или реваскуляризации.

После 1 года наблюдения была доказана более высокая эффективность реваскуляризации в подавлении ИБС, а также она была связана с лучшим клиническим исходом [77]. Коронарное шунтирование превосходило ангиопластику [78]. В течение двух лет преимущества реваскуляризации сохранялись [79].

■ ВЫВОДЫ

1. ББИМ широко распространена у пациентов с ИБС.
2. Стресс-тестирование – предпочтительный метод обнаружения ББИМ.
3. Неблагоприятный прогноз ББИМ (особенно ББИМ, обнаруженной в ходе нагрузочных тестов), независимо от того, ИБС у пациента большую часть времени симптомна или бессимптомна.
4. Разнообразие фармакологических агентов может уменьшить степень ИБС, но в настоящее время есть лишь ограниченные данные, позволяющие предположить, что такая терапия улучшает прогноз. Напротив, реваскуляризация (в особенности, коронарное шунтирование) представляется увеличивающей продолжительность жизни.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Crea F, Pupita G, Glassi AR. (1990) Role of adenosine in the pathogenesis of anginal pain. *Circulation*, vol. 81, pp. 164–172.
2. Droste C, Roskamm H. (1983) Experimental pain measurement in patients with asymptomatic myocardial ischemia. *J. Am Coll Cardiol*, vol. 81, pp. 164–172.
3. Sheps DS, Adams KF, Hinderliter A. (1987) Endorphins are related to pain perception in coronary artery disease. *Am J Cardiol*, vol. 59, pp. 523–527.
4. Falcon C, Guasti L, Ochan M. (1993) Beta-endorphins during coronary angioplasty in patients with silent or symptomatic myocardial ischemia. *J. Am Coll Cardiol*, vol. 22, pp. 1614–1620.
5. Marchant B, Umachandran V, Wilkinson P. (1994) Reexamination of the role of endogenous opiates in silent myocardial ischemia. *J. Am Coll Cardiol*, vol. 23, pp. 645–651.
6. Mazzone A, Cusa C, Mazzucchelli I. (2001) Increased production of inflammatory cytokines in patients with silent myocardial ischemia. *J. Am Coll Cardiol*, vol. 38, pp. 1895–1901. The role of inflammation in the etiology of coronary artery disease is a hot topic in contemporary cardiology. This pioneering study links inflammation (by way of cytokine production) to silent ischemia.
7. Mazzone A, Mazzucchelli, Vezzoli M. (2000) Increased expression of peripheral benzodiazepine receptors on leukocytes in silent myocardial ischemia. *J. Am Coll Cardiol*, vol. 36, pp. 746–750.
8. Marchant B, Umachandran V, Stevenson R. (1993) Silent myocardial ischemia: Role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes. *J. Am Coll Cardiol*, vol. 22, pp. 1433–1437.
9. McNulty PH, Ettinger SM, Gascho J. (2003) Comparison of subjective perception of myocardial ischemia produced by coronary balloon occlusion in patients with versus those without type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, vol. 91, pp. 965–967.
10. Rutter MK, Wahid ST, McComb JM, Marshall SM. (2002) Significance of silent ischemia and microalbuminuria in predicting coronary events in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J. Am Coll Cardiol*, vol. 40, pp. 56–61.
11. Gazzaruso C, Giodanetti S, De Amici E. (2004) Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Circulation*, vol. 110, pp. 22–26.
12. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X. (2004) Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart J*, vol. 25, pp. 543–550. The latest survey of the role of symptoms in diabetic patients confirms earlier reports that minimize the importance of symptoms (versus perfusion abnormalities showing silent ischemia) in predicting future cardiac events.
13. Sigwart U, Gerbic M, Payot M. (1984) Ischemic events during coronary artery balloon occlusion. *Silent Myocardial Ischemia*. Edited by Rutishauser W, Roskamm H. Berlin: Springer-Verlag, pp. 29–36.
14. Hirzel HO, Leutwyler R, Krayenbuehl HP. (1985) Silent myocardial ischemia: Hemodynamic changes during dynamic exercise in patients with proved coronary artery disease despite absence of angina pectoris. *J. Am Coll Cardiol*, vol. 6, pp. 275–284.
15. Cohn PF, Brown EJ, Wynne J. (1983) Global and regional left ventricular ejection fraction abnormalities during exercise in patients with silent myocardial ischemia. *J. Am Coll Cardiol*, vol. 1, pp. 931–933.
16. Gasperetti CM, Burwell LR, Beller GA. (1990) Prevalence of silent myocardial and variables associated with ischemia on exercise thallium-201 testing. *J. Am Coll Cardiol*, vol. 16, pp. 115–123.
17. Deanfield JE, Shea M, Ribiero P. (1984) Transient ST-segment depression as a marker of myocardial ischemia during daily life. *Am J Cardiol*, vol. 54, pp. 1195–1200.
18. Cohn PF. (2000) *Silent Myocardial Ischemia and Infarction*, edn 4. New York: Marcel Dekker.
19. Baszko A, Ochotny R, Blaszyk K. (2001) Correlation of ST-segment depression during ambulatory electrocardiographic monitoring with myocardial perfusion and left ventricular function. *Am J Cardiol*, vol. 87, pp. 959–963.
20. Wiggers H, Bottcher M, Egeblad H. (2002) Impact of daily life myocardial ischemia in patients with chronic reversible and irreversible myocardial dysfunction. *Am J Cardiol*, vol. 89, pp. 22–28.
21. Kop WJ, Verdino RJ, Gottdiener JS. (2001) Changes in heart rate and heart rate variability before ambulatory ischemic events. *J. Am Coll Cardiol*, vol. 38, pp. 742–749.
22. Diamond GA, Forrester JS. (1979) Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med*, vol. 300, pp. 1350–1358.
23. He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, Verani MS. (2000) Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia. *Circulation*, vol. 101, pp. 244–251.
24. Froehlicher VF, Thompson AJ, Longo MR Jr. (1976) Value of exercise testing for screening symptomatic men for latent coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis*, vol. 16, pp. 265–276.
25. Eriksson J, Thaulow E. (1984) Follow-up of patients with asymptomatic myocardial ischemia. *Silent Myocardial Ischemia*. Edited by Rutishauser W, Roskamm H. Berlin: Springer-Verlag, pp. 156–164.
26. Uhl GS, Kay TN, Hickman JR Jr. (1983) Comparison of exercise radionuclide angiography and thallium perfusion imaging in detecting coronary artery disease in asymptomatic men. *J. Cardiac Rehabil*, vol. 2, pp. 118–124.
27. Fleg JL, Gerstenblith G, Zonderman AB. (1990) Prevalence and prognostic significance of exercise-induced silent myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy and electrocardiography in asymptomatic volunteers. *Circulation*, vol. 81, pp. 428–436.
28. Massie BM, Szlachet Y, Tubau JF. (1993) Scintigraphic and electrocardiographic evidence of silent coronary artery disease in asymptomatic hypertension: a case-control study. *J. Am Coll Cardiol*, vol. 22, pp. 1598–1606.
29. Blumenthal RS, Becker DM, Yanek LR. (2003) Detecting occult coronary disease in a high-risk asymptomatic population. *Circulation*, vol. 107, pp. 702–707. Detecting silent ischemia in asymptomatic patients is a challenge. This study shows how it can be done in a high-risk cohort with meaningful results.
30. Shang SJ, Pepine CJ. (1977) Transient asymptomatic ST-segment depression during daily activity. *Am J Cardiol*, vol. 39, pp. 396–402.
31. Rautaharju PM, Prineas RJ, Eifer WJ. (1986) Prognostic value of exercise electrocardiogram in men at high risk of future coronary heart disease: Multiple Risk Factor Intervention Trial Experience. *J. Am Coll Cardiol*, vol. 8, pp. 1–10.
32. Gordon DJ, Elelund LG, Karon JM. (1986) Predictive value of the exercise test for mortality in North American men: the lipid research clinics mortality follow-up study. *Circulation*, vol. 2, pp. 252–256.
33. Laukkanen JA, Kurl S, Lakka TA, Tuomainen TP. (2001) Exercise-induced silent myocardial ischemia and coronary morbidity and mortality in middle-aged men. *J. Am Coll Cardiol*, vol. 38, pp. 72–79.
34. Marwick TH, Case C, Short L, Thomas J. (2003) Prediction of mortality in patients without angina Use of an exercise score and exercise echocardiography. *Eur Heart J*, vol. 24, pp. 1223–1230.
35. Josephson RA, Shefrin E, Lakatta EG. (1990) Can serial exercise testing improve the prediction of coronary events in asymptomatic individuals? *Circulation*, vol. 81, pp. 20–24.
36. Thaulow E, Eriksson J, Sandik L. (1993) Initial clinical presentation of cardiac disease in asymptomatic men with silent myocardial ischemia and angiographically documented coronary artery disease (the Oslo Ischemia Study). *Am J Cardiol*, vol. 72, pp. 629–633.
37. Hedblad B, Moller SJ, Svensson K. (1989) Increased mortality in men with ST segment depression during 24h ambulatory long-term ECG recording: results from prospective population study "Men born in 1914" from Malmö, Sweden. *Eur Heart J*, vol. 10, pp. 149–158.
38. Fleg JL, Kennedy HL. (1991) Prognostic significance of Holter monitoring in apparently healthy older subjects [abstract]. *J. Am Coll Cardiol*, vol. 17, pp. 330A.
39. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH. (1987) Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*, vol. 59, pp. 725–729.
40. Theoroux P, Waters DD, Halphen C. (1979) Prognostic value of exercise testing soon after myocardial infarction. *N Engl J Med*, vol. 301, pp. 341–345.
41. Gottlieb SO, Gottlieb SH, Ashuffes SC. (1988) Silent ischemia on Holter monitoring predicts mortality in high-risk post infarction patients. *JAMA*, vol. 259, pp. 1030–1035.
42. Tzivoni D, Gavish A, Zin D. (1988) Prognostic significance of ischemic episodes in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol*, vol. 62, pp. 661–664.

43. Cohn PF. (2001) The value of continuous ST segment monitoring in patients with unstable angina [editorial]. *Eur Heart J.*, vol. 22, pp. 1972–1973.
44. Deedwania PC, Carbajal EV. (1990) Silent ischemia during daily life is an independent predictor of mortality in stable angina. *Circulation*, vol. 81, pp. 748–756.
45. Kessler KM, Myerburg RJ. (1994) Usefulness of persistent silent myocardial ischemia in predicting a high cardiac event rate in men with medically controlled, stable angina pectoris. *Am J. Cardiol.*, vol. 73, pp. 390–392.
46. Gandhi MM, Wood DA, Lampe FC. (1994) Characteristics and clinical significance of ambulatory myocardial ischemia in men and women in the general population presenting with angina pectoris. *J. Am Coll Cardiol.*, vol. 23, pp. 74–81.
47. Mulcahy D, Husain S, Zalos G. (1997) Ischemia during ambulatory monitoring as a prognostic indicator in patients with stable coronary artery disease. *JAMA*, vol. 277, pp. 318–324.
48. Cohn PF, Fox KM. (2003) Silent myocardial ischemia. *Circulation*, vol. 108, pp. 1263–1277.
49. Thompson C, Jabbour S, Goldberg R. (2000) Exercise performance based outcomes of medically treated patients with coronary artery disease and profound ST depression. *J. Am Coll Cardiol.*, vol. 36, pp. 2140–2145.
50. Falcone C, deServi S, Poma E. (1989) Clinical significance of exercise-induced silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *J. Am Coll Cardiol.*, vol. 14, pp. 1175–1180.
51. Mark DB, Hlatky MA, Califf RM. (1989) Painless exercise ST deviation on the treadmill: long-term prognosis. *J. Am Coll Cardiol.*, vol. 14, pp. 885–892.
52. Assay ME, Walters GL, Hendrix GH. (1987) Incidence of acute myocardial infarction in patients with exercise-induced silent myocardial ischemia. *Am J. Cardiol.*, vol. 59, pp. 497–500.
53. Elhendy A, Schinkel A, van Domburg R. (2003) Comparison of late outcome in patients with versus without angina pectoris having reversible perfusion abnormalities during dobutamine stress technetium-99m sestamibi single photon emission computed tomography. *Am J. Cardiol.*, vol. 91, pp. 264–268.
54. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, and the Study of Perioperative Ischemia Research Group. (1990) Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. *N Engl J. Med.*, vol. 323, pp. 1781–1788.
55. Landsberg G, Mosseri M, Zahner D. (2001) Myocardial infarction after vascular surgery: the role of prolonged stress-induced, ST depression-type ischemia. *J. Am Coll Cardiol.*, vol. 37, pp. 1839–1845.
56. Ruberman W, Crow R, Rosenberg CR. (1992) Intermittent ST depression and mortality after myocardial infarction. *Circulation*, vol. 85, pp. 1440–1446.
57. Davies R, Habibi H, Klink H. (1995) Effect of amlodipine, atenolol, and their combination on myocardial ischaemia during treadmill exercise and ambulatory monitoring. *J. Am Coll Cardiol.*, vol. 25, pp. 619–625.
58. Stone PH, Gibson RS, Glasser SP. (1990) Comparison of propranolol, diltiazem and nifedipine in the treatment of ambulatory ischemia in patients with stable angina: Differential effects on ambulatory ischemia, exercise performance, and anginal symptoms. *Circulation*, vol. 82, pp. 1962–1972.
59. Frishman WH, Glasser S, Stone P. (1999) Comparison of controlled-onset extended-release verapamil with amlodipine and amlodipine plus atenolol on exercise performance and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. *Am J. Cardiol.*, vol. 83, pp. 507–514.
60. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo L. (1996) Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J. Med.*, vol. 335, pp. 1713–1722.
61. Nyman I, Larsson H, Wallentin L, and the RISK Study Group in Southeast Sweden. (1992) Prevention of serious cardiac events by low-dose aspirin in patients with silent myocardial ischemia. *Lancet*, vol. 340, pp. 497–501.
62. Van Boen AJ, Jukema JW, Zwinderman AH. (1996) Reduction of transient myocardial ischemia with pravastatin in addition to conventional treatment in patients with angina pectoris. REGRESS Study Group. *Circulation*, vol. 94, pp. 1503–1505.
63. Zellweger MJ, Weinbacher M, Zutter AW. (2003) Long-term outcome of patients with silent versus symptomatic ischemia six months after percutaneous coronary intervention and stenting. *J. Am Coll Cardiol.*, vol. 42, pp. 33–40. Documenting restenosis in patients with stents requires follow-up perfusion studies. Symptoms alone are not sufficient because the majority of patients with target vessel ischemia had silent ischemia and many had subsequent clinical events.
64. Lim R, Dyke L, Dymond DS. (1992) Effect on prognosis of abolition of exercise-induced painless myocardial ischemia by medical therapy. *Am J. Cardiol.*, vol. 69, pp. 733–735.
65. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, for the ASIST Study Group. (1994) Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life: the Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation*, vol. 90, pp. 762–768.
66. Dargie HJ, Ford I, Fox K, on behalf of the TIBET Study Group. (1996) Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J.*, vol. 17, pp. 104–112.
67. Forslund L, Hjemsdahl P, Held C. (1988) Prognostic implications of ambulatory myocardial ischemia and arrhythmias and relation to ischaemia on exercise in chronic angina pectoris in the Angina Prognosis Study In Stockholm. *Am J. Cardiol.*, vol. 62, pp. 661–664.
68. Von Arnim T, for the TIBBS Investigators. (1996) Prognostic significance of transient ischaemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. results of the Total Ischaemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS). *J. Am Coll Cardiol.*, vol. 28, pp. 20–24.
69. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. (1980) Effect of coronary surgery on survival in asymptomatic and minimally symptomatic patients. *Circulation* 1980, 62, pp. 98–105.
70. Wynne J, Cohn LH, Collins JJ Jr, Cohn PF. (1978) Myocardial revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and minimal angina pectoris. *Circulation*, vol. 58 (Suppl), pp. I-92–I-95.
71. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH. (1988) Comparison of coronary artery bypass surgery and medical therapy in patients with exercise-induced silent myocardial ischemia. *J. Am Coll Cardiol.*, vol. 12, pp. 595–599.
72. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH. (1989) The role of exercise-induced silent myocardial ischemia in patient with abnormal left ventricular function: a report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Am Heart J.*, vol. 118, pp. 649–655.
73. Taylor HA, Deumite J, Chaitman BR. (1989) Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*, vol. 79, pp. 1171–1179.
74. Shawl FA, Chun PK, Mutter ML. (1989) Asymptomatic left main coronary artery disease and silent myocardial ischemia. *Am Heart J.*, vol. 117, pp. 537–541.
75. Solomon H, DeBusk R. (2004) Usefulness of ambulatory electrocardiographic monitoring for myocardial ischemia after coronary bypass. *Am J. Cardiol.*, vol. 93, pp. 270–271.
76. Knatterud GL, Bourass MG, Pepine CJ, for the ACIP Investigators. (1994) Effects of treatment strategies to suppress ischemia in patients with coronary artery disease: 12-week results of the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study. *J. Am Coll Cardiol.*, vol. 24, pp. 11–20.
77. Forslund L, Hjemsdahl P, Held C. (1997) Prognostic implications of ambulatory electrocardiography, exercise treadmill testing and electrocardiogram at rest to predict cardiac events by one year. The Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study. *Am J. Cardiol.*, vol. 80, pp. 1395–1401.
78. Bourass MG, Pepine CJ, Forman SA. (1995) Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study: effects of coronary angioplasty and coronary artery bypass graft surgery on recurrent angina and ischemia. *J. Am Coll Cardiol.*, vol. 26, pp. 606–614.
79. Davies RF, Goldberg D, Forman S. (1997) Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study: two-year follow-up. *Circulation*, vol. 95, pp. 2037–2043.

Поступила/Received: 14.08.2020
 Контакты/Contacts: kordza@inbox.ru