

В. И. Кошля, А. В. Мартыненко

Безболевая ишемия миокарда при сахарном диабете 2 типа

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования врачей МЗ Украины»

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, холтеровское мониторирование, томография.

В последние десятилетия к проблеме безболевой ишемии миокарда наблюдается повышенный интерес, что обусловлено большой распространённостью этого феномена и указаниями на неблагоприятное прогностическое значение ББИМ у больных без клинических проявлений ИБС, но имеющих факторы риска этого заболевания. Особое место среди факторов риска ИБС занимает сахарный диабет 2 типа. Распространённость безболевой ишемии миокарда среди больных с сахарным диабетом значительно выше (в 2–7 раз), чем у лиц без диабета. Многие связывают это с более высокой распространённостью атеросклероза и ИБС в целом в популяции диабетических пациентов. Но обращает на себя внимание осложнение сахарного диабета – диабетическая автономная нейропатия, в частности кардиоваскулярная её форма. Анализ литературы показывает, что, несмотря на очевидные успехи в изучении ББИМ, до настоящего времени остаются разногласия во взглядах на возможные причины и механизмы формирования этого феномена ИБС. В обзоре литературы представлены сведения о патофизиологических особенностях ББИМ при сахарном диабете 2 типа, изложены данные о распространённости, методах диагностики и основных направлениях в лечении, отражено прогностическое значение безболевой ишемии миокарда у лиц с сахарным диабетом 2 типа.

Безболева ішемія міокарда при цукровому діабеті 2 типу

В. І. Кошля, А. В. Мартиненко

В останні десятиріччя до проблеми безболевої ішемії міокарда спостерігається підвищений інтерес, що зумовлений великою поширеністю цього феномена та вказівками на несприятливе прогностичне значення ББИМ у хворих без клінічних проявів ІХС, але які мають фактори ризику цього захворювання. Особливе місце серед факторів ризику ІХС посідає цукровий діабет 2 типу. Поширеність безболевої ішемії серед хворих із цукровим діабетом є значно вищою (у 2–7 разів), ніж в осіб без діабету. Багато хто пов'язує це з більш високою поширеністю атеросклерозу та ІХС в цілому серед діабетичних пацієнтів, однак привертає увагу ускладнення цукрового діабету – діабетична автономна нейропатія, зокрема кардіоваскулярна її форма. Аналіз літератури показує, що, незважаючи на очевидні успіхи у вивченні ББИМ, дотепер залишаються розбіжності в поглядах на можливі причини та механізми формування цього феномена ІХС. В огляді літератури представлені відомості про патофізіологічні особливості ББИМ при цукровому діабеті 2 типу, викладені дані про поширеність, методи діагностики та основні напрями в лікуванні, показано прогностичне значення безболевої ішемії міокарда в осіб із цукровим діабетом 2 типу.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, холтерівське моніторування, томографія.

Запорізький медичний журнал. – 2015. – №6 (93). – С. 88–92

Silent myocardial ischemia in patients with diabetes mellitus type 2

V. I. Koshlia, A. V. Martynenko

Increased interest to the high prevalence of the phenomenon of silent myocardial ischemia was detected nowadays in the literature. **Aim.** To study role of the diabetes mellitus in the development of the silent myocardial ischemia. To underline main pathophysiological features, diagnostic approaches and main streams in the treatment.

Methods and results. Literature review of the Ukrainian and foreign issues.

Results. Special place among the risk factors for CHD is type 2 diabetes takes silent myocardial ischemia. The prevalence of silent myocardial ischemia in patients with diabetes is significantly higher (2–7 times) than in those without diabetes. Many attribute this to the higher incidence of atherosclerosis and coronary heart disease in the general population in diabetic patients, but attention is drawn to a complication of diabetes - diabetic autonomic neuropathy, particularly cardiovascular its shape. Analysis of the literature showed that, despite the obvious successes in the study of SMI, still remain differences in views on the possible causes and mechanisms of this phenomenon CHD.

Conclusion. The literature review provides information about the pathophysiological features of SMI in diabetes mellitus type 2, presented data on its prevalence, methods of diagnosis and treatment of the main directions reflected the prognostic significance of silent myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes.

Key words: Myocardial Ischemia, Diabetes Mellitus Type 2, Holter Monitoring, Tomography.

Zaporozhye medical journal 2015; №6 (93): 88–92

Безболевая ишемия миокарда (ББИМ) («тихая», «немая», silent ischemia) – это эпизоды транзиторной кратковременной ишемии сердечной мышцы с возникновением изменений метаболизма, сократительной функции или электрической активности миокарда, объективно выявляемые с помощью некоторых инструментальных методов исследования, но не сопровождающиеся приступами стенокардии или её эквивалентами (одышкой, аритмией и другими неприятными ощущениями), возникающими при физической нагрузке [9,10]. В 1957 году Р. Wood впервые сообщил, что среди обследованных им 100 больных у 26 пациентов изменения на ЭКГ не сопровождались ангинозными болями. В дальнейшем это явление получило название безболевой или

«немой» ишемии миокарда. Было засвидетельствовано не только существование скрытой фазы коронарной болезни, но и наличие у многих обследуемых значимого смещения сегмента ST на ЭКГ при отсутствии ангинозного приступа.

Внедрение в клиническую практику технически совершенного многочасового мониторирования ЭКГ дало возможность контролировать положение сегмента ST и его смещение в процессе повседневной жизнедеятельности человека. Возник устойчивый интерес к новой форме ишемии миокарда, единственным отражением которой стала мониторинговая кривая ЭКГ.

Последующее изучение ББИМ связано с успехами эхокардиографии. Эти исследования предоставляют возможность регистрации дискинезии стенок левого желудочка и сниже-



ния сердечного выброса, возникающих во время ББИМ, что значительно увеличило выявляемость данной патологии [3]

ББИМ, по данным различных литературных источников, варьирует в пределах 9–57% [1,11,18]. 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 ишемической болезни сердца (ИБС), разнообразием используемых методов диагностики, различием критериев диагностики «немой» ишемии миокарда [11]. Благодаря использованию методики многочасового мониторирования ЭКГ было обнаружено, что ББИМ наблюдается у каждого восьмого «практически здорового» человека в возрасте 55–75 лет [12]. Существует мнение, что ББИМ отражает нестабильность коронарного атеросклероза (изъязвление бляшек в коронарных артериях, образование тромба, дисфункция эндотелия [5]. По данным ряда авторов [1,14,15], у больных сахарным диабетом (СД) ББИМ связана с нарушением чувствительности внутри-миокардиальных нервных окончаний вследствие нейропатии. ББИМ диагностируют у 20–35% пациентов с различными формами СД [16]. Уже на самых ранних стадиях сахарного диабета 2 типа (СД 2) гипергликемия способствует поражению мелких и крупных сосудов, нарушению микроциркуляции, быстрому развитию атеросклероза. Предполагается, что в ближайшее время сочетание ИБС и СД будет встречаться значительно чаще, чем сегодня в связи с особенностями характера питания, малоподвижным образом жизни, избыточной массой тела.

Цель работы

Методами углублённого литературного обзора изучить роль сахарного диабета в развитии безболевой ишемии миокарда, патофизиологических особенностях, методах диагностики и основных направлениях в лечении ББИМ.

Сахарный диабет и ББИМ. При СД 2 типа частота развития сердечно-сосудистой патологии в 3–4 раза выше по сравнению с лицами без СД. Риск сердечно-сосудистой смертности равнозначен у больных СД 2 типа, не имеющих ИБС, и у лиц, перенесших инфаркт миокарда, но без СД. Почему при сахарном диабете столь высока заболеваемость и смертность от ССЗ? Дело в том, что при сахарном диабете наряду с неспецифическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертония, дислипидемия, ожирение, курение, гиподинамия, пожилой возраст, мужской пол, менопауза, наследственная отягощённость по ИБС) своё патогенное влияние оказывают и специфические факторы (гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность). Вероятно, к специфическим факторам формирования ССЗ при СД следует также отнести прогрессирующую денервацию сердца и сосудов в результате диабетической автономной нейропатии (ДАН). Среди осложнений сахарного диабета ДАН принадлежит особое место. Полисиндромность проявлений ДАН приводит к ухудшению качества жизни больных. Кардиоваскулярная форма ДАН – особо тревожный знак. Её проявлениями могут быть тахикардия покоя (фиксированный сердечный ритм, синдром денервации сердца), аритмии, ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, гиперчувствительность сосудов к катехоламинам, снижение толерантности к физической нагрузке, изменения ЭКГ (дисперсия интервала ST, удлинение

интервала QT, инверсия положительного зубца T, псевдо-коронарный подъём сегмента ST), кардиореспираторная остановка, дисфункция левого желудочка, внезапная смерть. Даже доклиническая стадия кардиоваскулярной ДАН ухудшает прогноз жизни, увеличивает риск внезапной смерти [18]. Ewing et al. в 1980 году впервые продемонстрировали 56% смертность в течение 5 лет у больных СД с клинической стадией ДАН по сравнению с 15% уровнем смертности среди больных без ДАН. По данным А. М. Вейна (2000), больные с СД, осложнённым ДАН, погибают в течение 5–7 лет. Поражение афферентных висцеральных нервов, идущих от сердечной мышцы, приводит к тому, что ишемия/инфаркт миокарда при СД могут протекать без боли. У больных СД каждый третий инфаркт миокарда является безболевым. В недиабетической популяции частота атипичных инфарктов составляет лишь 6–15%. Причины бессимптомной миокардиальной ишемии у больных СД до конца не определены. Однако бесспорный вклад в её развитие вносит ДАН [1–14]. По данным Р. Kempler (2002), 24-часовой Holter-мониторинг показал, что «молчащая» ишемия имеется у 64,7% больных СД, страдающих ДАН, в то время как у больных СД, не имеющих этого осложнения, она была диагностирована лишь в 4,1% случаев. Отсутствие характерного болевого синдрома может быть причиной несвоевременного распознавания ишемии и инфаркта миокарда, что отодвигает назначение необходимой терапии. Потеря болевой чувствительности означает отсутствие лимитирующего фактора при нагрузке, что, соответственно, повышает риск развития инфаркта миокарда. Именно безболевой инфаркт миокарда является одной из причин внезапной смерти при СД [19]. Целый ряд исследований также являются подтверждением наличия взаимосвязи между ДАН и безболевой ишемией. Например, G. Amberg et al. (1999) определяли ангинозный порог чувствительности (время с момента возникновения депрессии ST на 0,1 мВ до ощущения «angina pectoris» при физической нагрузке) у пациентов с СД и без СД. Влияние автономной функции оценивалось по вариабельности ЧСС при глубоком дыхании пробой Вальсальвы, пробой «30:15» и реакцией САД на ортопробу. Ощущение боли было снижено у пациентов с СД, позволяя им дольше выполнять упражнения, несмотря на ишемию миокарда. Задержка ощущения ассоциировалась с наличием кардиоваскулярной автономной дисфункции. Исследователи предположили, что повреждение чувствительных афферентных миокардиальных волокон автономного нерва снижает чувствительность на региональную ишемию путём прерывания передачи боли.

Патофизиология. Считается, что патогенетические механизмы болевой и безболевой форм ишемии миокарда сходны, а единственным отличием является наличие или отсутствие их болевого сопровождения. Результаты многих исследований опровергли предположение о том, что при ББИМ повреждается меньший объём миокарда по сравнению с болевыми формами [21]. Несмотря на многочисленные работы, посвящённые изучению феномена ББИМ, до настоящего времени не получен удовлетворительный ответ на вопрос, почему ишемия миокарда в одних случаях проявляется приступами ангинозной боли, а в других остаётся «немой». 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. Нарушение болевой чувствительности имеет существенное значение в патогенезе безболевой ишемии миокарда. Причины отсутствия боли могут быть обусловлены как нарушением формирования потока ноцицептивных (болевых) импульсов, так и повышением активности антиноцицептивной (противоболевой) системы [4].

Методы диагностики. Наиболее распространённые 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 ББИМ, маркером которой является депрессия сегмента ST, имеет высокую диагностическую значимость, являясь достоверным признаком коронарной недостаточности [6]. Чаще применяют непрерывную ступенчато возрастающую нагрузку на велоэргометре или тредмиле. Однако применение проб с дозированной физической нагрузкой часто затруднено из-за недостаточной тренированности пациента, наличия ортопедических и неврологических нарушений, выраженного повышения артериального давления. 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 минуты (правило «трёх единиц») [22]. Весьма чувствительным маркером ишемии является нарушение локальной сократимости миокарда, для выявления которой используется эхокардиография. Значительно повышает информативность этого метода применение нагрузочных функциональных и фармакологических проб. Стресс-эхокардиография не только выявляет ишемию миокарда, но и даёт возможность определить распространённость, локализацию и выраженность развившихся при этом нарушений локальной сократимости, оценить функцию миокарда [7,3]. Чувствительность метода стресс-эхокардиографии в диагностике безболевой ишемии миокарда составляет 70%, специфичность — 80% [4].

«Золотым» стандартом диагностики ИБС является коронарная ангиография. По данным литературы, существует

прямая зависимость между наличием феномена ББИМ и обнаружением стеноза коронарных артерий. С другой стороны, известны факты наличия ББИМ и отсутствия значимого стеноза по данным коронарографии, что довольно часто описано у женщин [20]. На сегодняшний день неинвазивным методом коронарографии является компьютерная томография сердца, которая позволяет дать визуальную оценку артерий, питающих мышцу миокарда, определить наличие или отсутствие сужений просвета, характер локализации и распространённости патологии с максимальной возможной степенью достоверности. Благодаря данному обследованию оценивается анатомия и функция камер сердца, состояние коронарных артерий на основании выявления и количественной оценки коронарного кальциноза. Сейчас проведение компьютерной томографии сердца считается оправданным для скрининга коронарного кальциноза у пациентов с атипичными болями в грудной клетке при отсутствии установленного диагноза ИБС, для обследования пациентов без установленных сердечно-сосудистых заболеваний с целью раннего выявления начальных признаков коронарного атеросклероза.

У всех пациентов с СД факторы сердечно-сосудистого риска следует оценивать как минимум один раз в год. Данные факторы включают дислипидемию, артериальную гипертензию, курение, отягощённый семейный анамнез по раннему развитию ишемической болезни, а также наличие альбуминурии. При выявлении факторы риска должны корректироваться согласно рекомендациям «Стандарты медицинской помощи при сахарном диабете (Американская ассоциация сахарного диабета, 2015)».

Методы лечения. Базисом лечения у пациентов с сахарным диабетом и наличием ББИМ являются изменение факторов риска, компенсация углеводного и липидного обмена, гипотензивная терапия при наличии АГ, использование антиагрегантов. Методы лечения, непосредственно направленные на уменьшение ишемии миокарда, включают фармакологические (терапия б-адреноблокаторами, антагонистами кальция и нитратами) и инвазивные методы (ангиопластика коронарных артерий и аортокоронарное шунтирование). б-блокаторы оказывают негативное влияние на гликемический контроль, увеличивают риск гипогликемии, маскируют её проявления, замедляют восстановление уровня глюкозы после гипогликемии, оказывают негативный эффект на липидный спектр крови. Однако вышеперечисленные нежелательные явления развиваются при назначении неселективных б-блокаторов (пропранолол). Селективные б-блокаторы лишены этих побочных эффектов. К селективным б-блокаторам относится, в частности, метопролол.

В целом ряде исследований доказана необходимость использования б-блокаторов при СД с эпизодами ББИМ. Многоцентровое исследование VIP, включившее 2723 больных с СД 2 типа, показало, что среди пациентов, получавших б-блокаторы, общая смертность уменьшилась на 44%, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний – на 42%. Назначение б-блокаторов больным ИБС и СД, осложнённым ДАН, имеет серьёзное патогенетическое обоснование, так как имеющаяся при этом высокая симпатическая активность ускоряет развитие сердечно-сосудистых нарушений и существенно ухудшает прогноз. Кроме того, в ряде исследований (ASIST, CASIS, TIBBS, TIBET) продемонстрирована способность б-адреноблокаторов уменьшать



частоту возникновения эпизодов бессимптомной ишемии миокарда и улучшать прогноз у пациентов с бессимптомной ИБС. А. I. Vinik, T. Erbas (2001) показали, что использование кардиоселективных β -блокаторов также может нивелировать эффекты автономной дисфункции. Противодействуя симпатическим стимулам, они могут восстанавливать парасимпатически-симпатический баланс.

Эпидемиологические данные NHANES III показывают, что 98% больных сахарным диабетом 2 типа имеют хотя бы один фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно проведённому исследованию HOPE следует сделать вывод, что лицам пожилого возраста, белой расы, больным СД 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями, гипертонией, микроальбуминурией, повышенным уровнем холестерина или сниженным уровнем ЛПВП следует рекомендовать терапию ИАПФ. Этот вывод, в сущности, расширяет прежние критерии назначения терапии ИАПФ при диабете. Ebbelohj E. и соавторы (2002) показали, что назначение метопролола в сочетании с рамприлолом при СД 2 типа у пациентов с альбуминурией улучшает автономную функцию.

Назначение статинов при СД 2 типа является одним из основополагающих принципов современной антидиабетической терапии. Её очевидная польза, выражающаяся в снижении сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности при применении статинов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 2 типа, многократно доказана и не вызывает каких-либо серьёзных сомнений. Именно статины рассматриваются как средства первого выбора при гиплипидемической терапии у больных СД 2-го типа

в рекомендациях Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Европейской ассоциации исследования диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) [13].

Выводы

1. 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.

2. Необходимо проведение инструментального обследования с целью выявления безболевой ишемии миокарда, поиск критериев отбора пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов среди лиц определённых контингентов (в частности, при гиперхолестеринемии, у больных с сахарным диабетом), 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.

3. Для выявления безболевой ишемии миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа требуется проведение дополнительных методов диагностики и направленных на исследование коронарной перфузии и метаболических изменений миокарда – компьютерная томография сердца.

4. Базисом лечения у пациентов с сахарным диабетом и наличием ББИМ является изменение факторов риска, компенсация углеводного обмена, липидного обмена (посредством использования статинов), уменьшение частоты эпизодов ББИМ с помощью селективных β -блокаторов и ингибиторов АПФ.

Список литературы

1. О механизмах развития безболевой ишемии миокарда у больных сахарным диабетом / Ю.И. Скворцов, Т.В. Головачева, В.В. Скворцов, К.Ю. Скворцов // Поликлиника. – 2011. – №1. – С. 29–32.
2. Бондарь И.А. Состояние сердца и сосудов при кардиоваскулярной форме автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа / И.А. Бондарь, А.А. Демин, О.Ю. Шабельникова // Сахарный диабет. – 2014. – №2. – С. 41–43.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – издание 7-е, доп. – М., 2015.
4. Безболевая ишемия миокарда / А.Л. Верткин, И.В. Мартынов, В.С. Гасилин и др. – М.: Тетрафарм, 1995. – 85 с.
5. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т. 6. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. Окорочков. – М.: Медицинская литература, 2002. – 464 с.
6. Лупанов В.П. Безболевая ишемия миокарда: диагностика и лечение / В.П. Лупанов, В.Г. Наумов // Сердце. – 2002. – №6. – С. 276–282.
7. Волков В.И. Немая ишемия: особенности диагностики и лечения / В.И. Волков, И.И. Ермакович, В.И. Страна // Здоровье Украины. – 2002. – №1.
8. Алехин М.Н. Возможности стресс-эхокардиографии с тредмилом в оценке безболевой ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца / М.Н. Алехин, А.М. Божьев, Ю.А. Морозова // Кардиология. – 2000. – №11. – С. 13–16.
9. Верткин А.Л. Безболевая ишемия и диабетическая автономная нейропатия / А.Л. Верткин, О.Н. Ткачева, И.М. Новикова // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13. – №15. – С. 1036–1038.
10. Cohn P.F. Silent myocardial ischemia / P.F. Cohn, K.M. Fox // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 1263–1277.
11. Silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with multiple coronary risk factors / S. Ilic, M.D. Ilic, D. Petrovic et al. // Medicine and Biology. – 2004. – Vol. 11. – №3. – P. 107–112.
12. Xanthos R. Reviewing myocardial silent ischemia: Specific patient subgroups / R. Xanthos, K.A. Ekmektzoglou, L. Papadimitriou // Int. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 124(2). – P. 139–148.
13. Prevalence and prognostic significance of daily-life silent myocardial ischaemia in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease / A. Sajadieh, O.W. Nielsen, V. Rasmussen et al. // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – №14. – P. 1402–1409.
14. Standards of Medical Care in Diabetes-2010. American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33. – Suppl. 1. – S11–S61.
15. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus / A. Langer, M.R. Freeman, R.G. Josse et al. // Am. J. Cardiol. – 1991. – Vol. 67. – P. 1073–1078.
16. Differences in autonomic nerve function in patients with silent and symptomatic myocardial ischaemia / C.F. Shakespeare, D. Katritsis, A. Crowther et al. // Br. Heart J. – 1994. – Vol. 71. – P. 22–29.
17. Manzella D. Cardiac autonomic activity and Type II diabetes mellitus / D. Manzella, G. Paolisso // Clin Sci (Lond). – 2005. – Vol. 108. – №2. – P. 93–99.
18. Cohn P.F. Silent myocardial ischemia / P.F. Cohn, K.M. Fox // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 1263–1277.
19. Diabetic Autonomic Neuropathy / A.I. Vinik, R.E. Maser, B.D. Mitchell, R. Freeman // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 1553–1579.
20. Zellweger M.J. Prognostic significance of silent coronary artery disease in Type 2 Diabetes / M.J. Zellweger // Herz. – 2006. – Vol. 31(3). – P. 240–245.
21. Women's Ischemia Syndrome Evaluation. Cholesterol-lowering medication, cholesterol level, and reproductive hormones in women: the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) / C.N. Bairey Merz, M.B. Olson, B.D. Johnson // Am. J. Med. – 2002. – Vol. 113. – P. 723–727.
22. Assessment of subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic patient with type 2 diabetes mellitus with single photon emission computed tomography and coronary computed tomography angiography / E.-K. Choi, E.J. Chun, S.-I. Choi et al. // Am. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 104. – P. 890–896.
23. Scognamiglio R. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patient with type 2 diabetes mellitus / R. Scognamiglio, C. Negut, A. Ramondo // J. Am. Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 65–71.



24. DeSliva R. Heart disease / R. DeSliva // Calif. – 2013: Greenwood.
25. Assessment of symptomatic diabetic patients with normal nerve conduction studies: Utility of cutaneous silent periods and autonomic tests / P. Koytak, B. Isak, D. Borucu, et al. // *Muscle & Nerve*. – 2011. – Vol. 43(3). – P. 317–323.
26. Angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with coronary artery disease and preserved left ventricular function: Ischemia Management with Accupril post-bypass graft via inhibition of angiotensin-converting enzyme (IMAGINE) compared with the other major trials in coronary artery disease / W.H. van Gilst, J.W. Warnica, R. Baillot et al. // *Am Heart J*. – 2006. – Vol. 151. – P. 1240–1246.
27. Six-year follow-up of a cohort of 203 patients with diabetes after screening for silent myocardial ischaemia / S. Sejlil, B. Janand-Delenne, J.F. Avierinos et al. // *Diabet Med*. – 2006. – Vol. 23. – №11. – P. 1186–1191.
- References**
1. Skvorcov, Yu. I., Golovacheva, T. V., Skvorcov, V. V., & Skvorcov, K. Yu. (2011). O mekhanizmaxh razvitiya bezbolevoj ishemii miokarda u bol'nykh sakharnym diabetom [About mechanisms of silent myocardial ischemia in patients with diabetes]. *Poloklinika*, 1, 29–32. [in Russian].
2. Bondar', I. A., Demin, A. A., & Shabelnikova, O.J. (2014). Sostoyanie serdca i sosudov pri kardiovaskulyarnoj forme avtonomnoj nejropatii u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa [Condition of the heart and blood vessels in the form of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes]. *Sakharnyj diabet*, 2, 41–43. [in Russian].
3. Dedov, I. I., Shestakova, M. V. (Eds.) (2015). *Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshchi bol'nykh sakharnym diabetom [Standards of specialized diabetes care]*. Moscow. [in Russian].
4. Vertkin, A. L., Martynov, I. S., Gasilin, V. S., et al. (1995). *Bezboleovaya ishemiya miokarda [Silent myocardial ischemia]*. Moscow, Tetrafarm. [in Russian].
5. Okorokov, N. (2002). *Diagnostika boleznej vnutrennikh organov [Diagnosis of diseases of the internal organs]*, (Vol. 6). Moscow: Medicinskaya literatura. [in Russian].
6. Lupanov, V. P., & Naumov, V. G. (2002). Bezboleovaya ishemiya miokarda: diagnostika i lechenie [Silent myocardial ischemia: diagnosis and treatment]. *Serdce*, 6, 276–282. [in Russian].
7. Volkov, V. I., Ermakovich, I. I., Strona, V. I. (2002). Nemaya ishemiya: osobennosti diagnostiki i lecheniya [Silent ischemia: Diagnosis and treatment]. *Zdorov'ye Ukrainy*, 1. [in Ukrainian].
8. Alyokhin, M. N., Bozh'yev, A. M., & Morozova Yu. A. (2000). Vozmozhnosti stress-e'khokardiografii s tredmilom v ocenke bezbolevoj ishemii miokarda u bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdca [Features a treadmill stress echocardiography in the evaluation of silent myocardial ischemia in patients with coronary heart disease]. *Kardiologiya*, 11, 13–16. [in Russian].
9. Vertkin, A. L., Tkacheva, O. N., & Novikova, I. M. (2005). Bezboleovaya ishemiya i diabeticheskaya avtonomnaya nejropatiya [Silent ischemia and diabetic autonomic neuropathy]. *Russkij medicinskij zhurnal*, 13(15), 1036–1038. [in Russian].
10. Cohn, P. F., & Fox, K. M. (2003). Silent Myocardial Ischemia. *Circulation*, 108(10), 1263–1277. doi: 10.1161/01.CIR.0000088001.59265.EE.
11. Ilic, M., Ilic, S., Petrovic, D., et al. (2004). Silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with multiple coronary risk factors. *Medicine and Biology*, 11(Suppl. 3), S107–112.
12. Xanthos, T., Ekmektzoglou, K., & Papadimitriou, L. (2008). Reviewing myocardial silent ischemia: Specific patient subgroups. *International Journal of Cardiology*, 124(2) 139–148.
13. Sajadieh, A., Nielsen, O., Rasmussen, V., Hein, H. O., & Hansen, J. F. (2005). Prevalence and prognostic significance of daily-life silent myocardial ischaemia in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *European Heart Journal*, 26(14), 1402–1409. doi:10.1093/eurheartj/ehi169.
14. American Diabetes Association. (2010) Standards of Medical Care in Diabetes-2010. 2010. *Diabetes Care*, 33(1), S11–S61.
15. Langer, A., Freeman, M., Josse, R., Steiner, G., & Armstrong, P.W. (1991). Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. *The American Journal of Cardiology*, 67, 1073–1078. doi:10.1016/0002-9149(91)90868-L.
16. Shakespeare, C. F., Katritsis, D., Crowther A., Cooper, I. C., Coltart, J. D., & Webb-Peploe, M. W. (1994). Differences in autonomic nerve function in patients with silent and symptomatic myocardial ischaemia. *Br Heart J*, 71, 22–29. doi: 10.1136/hrt.71.1.22.
17. Manzella, D., & Paolisso, G. (2005). Cardiac autonomic activity and Type II diabetes mellitus. *Clin. Sci.*, 108(2), 93–99. doi: 10.1042/CS20040223.
18. Vinik, A. I., Maser, R. E., Mitchell, B. D., & Freeman, R. (2003). Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*, 26, 1553–1579. doi:10.2337/diacare.26.5.1553.
19. Zellweger, M. (2006). Prognostic Significance of Silent Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetes. *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen*, 31(3), 240–245. doi: 10.1007/s00059-006-2790-1.
20. Bairey Merz, C. N., Olson, M. B., & Johnson, B. D., Bittner, V., Hodgson, T. K., Berga, S. L., et al. (2002). Women's Ischemia Syndrome Evaluation. Cholesterol-lowering medication, cholesterol level, and reproductive hormones in women: the women's ischemia syndrome evaluation (WISE). *The American Journal of Medicine*, 113(9), 723–727. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01366-9.
21. Choi, E., Chun, E., Choi, S., Chang, S. A., Choi, S. H., Lim, S., et al. (2009). Assessment of Subclinical Coronary Atherosclerosis in Asymptomatic Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Single Photon Emission Computed Tomography and Coronary Computed Tomography Angiography. *The American Journal of Cardiology*, 104(7), 890–896. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.05.026.
22. Scognamiglio, R., Negut, C., Ramondo, A., Tiengo, A., & Avogaro, A. (2006). Detection of Coronary Artery Disease in Asymptomatic Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(1), 65–71. doi:10.1016/j.jacc.2005.10.008.
23. Bhalodkar, N., & Blum, S. (2004). Detection of Silent Myocardial Ischemia in Asymptomatic Diabetic Subjects: Response to Wackers et al. *Diabetes Care*, 28(1), 231–232.
24. DeSliva, R. (2013). *Heart disease*. Santa Barbara, Calif.: Greenwood.
25. Koytak, P., Isak, B., Borucu, D., Uluc, K., Tanridag, T., & Us, O. (2011). Assessment of symptomatic diabetic patients with normal nerve conduction studies: Utility of cutaneous silent periods and autonomic tests. *Muscle & Nerve*, 43(3), 317–323. doi: 10.1002/mus.21877.
26. van Gilst, W. H., Warnica, J. W., Baillot, R., Johnstone, D., Calciu, C. D., Block, P., et al. (2006) Angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with coronary artery disease and preserved left ventricular function: Ischemia Management with Accupril post-bypass graft via inhibition of angiotensin-converting enzyme (IMAGINE) compared with the other major trials in coronary artery disease. *Am Heart J*, 151, 1240–1246. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2005.07.010.
27. Sejlil, S., Janand-Delenne, B., Avierinos, J. F., Habib, G., Labastie, N., Raccach, D., et al. (2006) Six-year follow-up of a cohort of 203 patients with diabetes after screening for silent myocardial ischaemia. *Diabet Med*, 23(11), 1186–1191. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01992.x.

Сведения об авторах:

Кошля В. И., д. мед. н., профессор, зав. каф. общей практики – семейной медицины с курсами дерматовенерологии и психиатрии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Мартыненко А. В., очный аспирант каф. общей практики – семейной медицины с курсами дерматовенерологии и психиатрии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», E-mail: nastdokt@mail.ru.

Відомості про авторів:

Кошля В. І., д. мед. н., професор, зав. каф. загальної практики – сімейної медицини з курсами дерматовенерології та психіатрії, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Мартиненко А. В., очний аспірант каф. загальної практики – сімейної медицини з курсами дерматовенерології та психіатрії, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», E-mail: nastdokt@mail.ru.

Information about authors:

Koshlia V. I., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of General Practice – Family Medicine with Courses of Dermatology and Psychiatry, SE «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of MOH Ukraine».

Martynenko A.V., Intramural Post-graduate, Department of General Practice – Family Medicine and Psychiatry, SE «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of MOH Ukraine, E-mail: nastdokt@mail.ru.

Поступила в редакцию 13.11.2015 г.