

УДК 616.12-008.6+616.132.2-004.6-007.271-073.43

ИНФОРМАТИВНОСТЬ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЙ ПРОБЫ У ЖЕНЩИН С КАРДИАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ X И СТЕНОЗИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Е.Б. Королева¹, С.В. Юрьева², В.Г. Лебедь¹, А.А. Востокова¹,¹МЛГУ «Городская клиническая больница № 5», ²ФГВ «Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России», г. Н. Новгород

Королева Елена Борисовна – e-mail: elcor44@mail.ru

Проведено сравнение данных обследования 46 женщин со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий и 26 женщин с кардиальным синдромом X (КСХ). Все пациентки с клиникой стабильной стенокардии, результатами коронароангиографии и индуцированной ишемией миокарда по данным стресс-эхокардиографической пробы с компьютерным анализом электрокардиограммы. Значение показателей ST/ЧСС-индекс, ST/ЧСС-наклон и ST/ЧСС-гистерезис в группе женщин со стенозами коронарных артерий достигало диагностического порога для ИБС. Наиболее информативными в дифференциальной диагностике КСХ и стенозирующего атеросклероза коронарных артерий оказались предикторы ишемии – QRS-код, ST/ЧСС-индекс и ST/ЧСС-наклон.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца у женщин, кардиальный синдром X, стресс-эхокардиографическая проба, компьютерный анализ электрокардиограммы.

There has been made the comparison of the examination data of 46 women with obstructing atherosclerosis of coronary arteries and 26 women with cardiac syndrome X (CSX). All the patients with the clinic of stable stenocardia, with the results of coronarangiography and induced myocardial ischemia according to the data of stress-echocardiographic probe with computer analysis of electrocardiogram. The meaning of the indexes ST/CR-index, ST/CR-incline and ST/CR-hysteresis in the group of women with stenoses of coronary arteries reached the diagnostic threshold for IHD. The most informative in differential diagnostics of CSX and obstructing atherosclerosis of coronary arteries have appeared to be predictors of ischemia – QRS-code, ST/CR-index and ST/CR-incline.

Key words: ischemic heart disease of women, cardiac syndrome X, stress-echocardiographic probe, computer analysis of electrocardiogram.

За последние 20 лет у мужчин уровень смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) и связанных с нею осложнений несколько снизился, в то же время среди женщин 56–65 лет в странах Европы и в России этот показатель продолжает повышаться, около 30% смертей в этой возрастной группе женщин связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1, 2, 3, 4] (Глезер М.Г., 2009; Stangl V. et al., 2008; Flather D. S. et al., 2009; Shaw L. J. et al., 2009). Большинство рекомендаций по диагностике и лечению ИБС базируются на результатах, полученных преимущественно у мужчин [2, 5, 6, 7]. В то же время ИБС у женщин отличается рядом клинических и морфологических особенностей. Заболевание манифестирует менее специфичными жалобами [1, 3, 6, 7, 8], корреляции между результатами нагрузочных проб и наличием гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий (КА) у женщин слабее, чем у мужчин [8, 9, 10, 11]. У 20–30% женщин с болевым синдромом в груди обнаруживают нормальные коронароангиограммы [3, 12, 13]. Не решена и проблема диагностики кардиального синдрома X (КСХ), чаще наблюдаемого у женщин и обусловленного, согласно современным представлениям, дефектной эндотелийзависимой вазодилатацией мелких миокардиальных артерий [2, 5, 10, 11, 13]. Несомненно, стандартом в диагностике ИБС является ангиография венечных артерий, однако первым этапом должна быть оценка вероятности наличия у пациента ИБС по данным анамнеза и проведения неинвазивных методов исследований. При этом в практической кардиологии предпочтение отдается неинвазивным методикам, главным образом из-за отсутствия осложнений, более низкой стоимости и возможности многократного повторения в клинике [9, 10]. Объективизировать

оценку результатов нагрузочных проб позволяют автоматизированные стресс-тест системы, преимущество которых заключается в возможности совмещения с визуализирующей методикой эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ), оценке вариабельности ритма сердца (BPC), а также в быстром мониторном-компьютерном анализе расчетных показателей – ST/ЧСС-индекса, ST/ЧСС-наклона, ST/ЧСС-гистерезиса и QRS индекса, недостаточно изученных в отечественной кардиологии. В связи с этим представляется перспективным изучение электрофизиологических и миокардиальных показателей нагрузочной стресс-ЭхоКГ с использованием мониторном-компьютерной стресс-системы при различных формах ИБС у женщин.

Цель исследования: оценить возможности стресс-эхокардиографической пробы с мониторном-компьютерным анализом ее результатов для дифференциальной диагностики КСХ и стенозирующего атеросклероза коронарных артерий у женщин.

Материалы и методы

В исследование были включены 70 женщин с клиникой стабильной стенокардии (СС), из которых выделены две группы: 1а группу составили 44 женщины СС с индуцированной по данным стресс-ЭхоКГ ишемией миокарда и стенозами магистральных КА; 1б группу – 26 женщин с КСХ: типичным или атипичным ангинозным синдромом, индуцированной по данным стресс-ЭхоКГ ишемией миокарда и отсутствием атеросклеротических стенозов КА.

При этом у пациенток с КСХ исключались заболевания и дисфункция других органов (пищевод, позвоночник, легкие и плевра, органы брюшной полости), вазоспастическая стенокардия, пролабирование митрального клапана. Диагноз

СС и КСХ определялся в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению СС (2008).

Критерии исключения: возраст старше 65 лет, стенокардия IV ФК, нарушения глобальной или локальной сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ), значимые изменения сегмента ST электрокардиограммы (ЭКГ) в покое, трансмуральный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, нарушения ритма и проводимости, инсулинопотребный сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса (NYHA), другие заболевания, существенно влияющие на функцию миокарда.

Стресс-ЭхоКГ проводили на велоэргометре «Siemens-Elema» в положении лежа с использованием программного модуля «Stress-12-Cardio» автоматизированной системы для регистрации и интерпретации ЭКГ в системе 12 общепринятых отведений «ArMa Soft-Cardio», Версия 2.02 (производитель ЗАО «Диамант», г. Санкт-Петербург). Использовался протокол пороговой мощности нагрузки со ступенчатым ее увеличением на 25 Вт каждые 3 минуты до достижения ЭКГ-или ЭхоКГ-критериев прекращения нагрузки или субмаксимальной ЧСС. Сразу после прекращения нагрузки были получены изображения четырех стандартных позиций ЛЖ для оценки динамики глобальной и локальной сократимости миокарда ЛЖ. Оценивались в % прирост или снижение фракции выброса (ФВ). Развитие нарушений локальной сократимости (НЛС) в 16 анализируемых сегментах (Schiller N.B. et al., 1989) оценивалось качественно: положительным результатом считали появление НЛС миокарда ЛЖ не менее, чем в 2 сегментах. Все пациенты имели определенно положительный результат стресс-пробы по ЭКГ критериям и /или по ЭхоКГ-критериям. Расчет MET для велоэргометра проводился по формуле:

$MET = (2 \times P \times 6) + (3,5 \times W) / (3,5 \times W)$, где: P – мощность велоэргометра в Вт, W – вес тела пациента в кг (Fairshier R.D., 1986).

ST/ЧСС-индекс рассчитывался как отношение общей величины снижения сегмента ST к общему приросту ЧСС за время пробы, что отражает среднюю скорость развития депрессии ST-сегмента.

ST/ЧСС-наклон отражает максимальную скорость развития депрессии ST-сегмента по отношению к изменениям ЧСС в конце фазы нагрузки, для его определения строится график зависимости амплитуды депрессии ST сегмента (ось Y), от значений ЧСС (ось X). В качестве диагностического признака используется наибольший наклон со статистически значимым коэффициентом корреляции.

ST/HR-гистерезис: проводится сравнение пар измерений ST-сегмента и ЧСС, зарегистрированных в период нагрузки и на протяжении первых трех минут периода восстановления. Величина депрессии ST сегмента откладывается по оси X (+ значения), а величина элевации ST сегмента представлена (-) значениями. Величина ST/ЧСС гистерезиса определяется как площадь «А», нормированная на величину изменения ЧСС за первые три минуты периода восстановления.

QRS-индекс (Афинский код) рассчитывался по формуле:

$QRS\text{-индекс} = \max R_1 (aVF) - \max R_2 (aVF) - \{Q_1 (aVF) - Q_2 (aVF)\} - \{\max S_1 (aVF) - \max S_2 (aVF)\} + \max R_1 (V_5) - \{Q_1 (V_5)\} - \{Q_2 (V_5)\} - \{\max S_1 (V_5) - \max S_2 (V_5)\}$,

где: R_1, S_1, Q_1 – амплитуда зубцов R, S и Q базового QRS-комплекса;

R_2, S_2, Q_2 – амплитуда зубцов R, S и Q первого QRS-комплекса, зарегистрированного во время периода восстановления.

Расчет показателей ВРС за период 2 мин. 30 сек. в начале нагрузки обеспечивался использованием программного модуля, проводился автоматически согласно Рекомендациям рабочей группы Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии [14]. Анализировались: стандартное отклонение длительности интервалов RR между синусовыми сокращениями – SDNN, мс; мощность высоких частот спектра в нормализованных единицах HF_n, рассчитываемая по формуле $HF / (Total-VLF) / 100\%$; нормализованная мощность низких частот спектра LF_n, рассчитываемая по формуле $LF / (Total-VLF) / 100\%$, а также отношение LF/HF.

Коронароангиографию выполняли из феморального доступа по стандартной методике M. Judkins (1967) на рентгенохирургической установке Advantx CLV+ («General Electrics», Франция). Гемодинамически значимым поражением коронарных артерий (КА) считали наличие ангиографически подтвержденного стеноза ствола левой коронарной артерии КА 50% и более и/или стеноз не менее 50% диаметра сосуда хотя бы одной из основных эпикардиальных КА.

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6. Так как распределение почти всех показателей отличалось от нормального, использовались методы непараметрической статистики. Для описания распределения количественных признаков вычислялись медиана (Me) и процентиля распределения (10p; 90p). Сравнение непрерывных величин проводили при помощи рангового критерия Манна–Уитни. При сравнении групп по распространенности признаков использовали точный критерий Фишера. Для анализа связи признаков применялся непараметрический метод Спирмена с расчетом коэффициента корреляции (r) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты исследования

В анамнезе пациенток 1а группы с коронарным стенозированием статистически значимо чаще отмечался не-Q ИМ (8 чел.; 18%; $p=0,02$), не наблюдавшийся среди женщин с КСХ (таблица 1). Уровень общего холестерина сыворотки крови преобладал у женщин 1а группы (5,6 ммоль/л; $p=0,008$). По другим анализируемым клиническим признакам женщины 1а и 1б групп не отличались.

Рассмотрена принадлежность пациенток 1а и 1б групп к следующим периодам климакса: пременопаузальный период (от 45 лет до наступления менопаузы); ранний постменопаузальный период (5 лет после наступления менопаузы) и поздний постменопаузальный период (более 5 лет после менопаузы). Практически равнозначное количество женщин в 1а и 1б группах находились в периодах пременопаузы и постменопаузы (таблица 2).

В то же время, среди пациенток с коронарными стенозами преобладали женщины позднего постменопаузального периода (20 чел., 45,4%), а в группе пациенток с КСХ – женщины раннего постменопаузального периода (15 чел., 71,4%, $p=0,05$).

По данным коронароангиографии в 1а группе стенозирование 1 КА обнаружено у 18 (40,9%) пациенток, 2 КА – у 10 (22,7%), 3 КА у 16 (36,4%) женщин. Одним из трех определяющих диагностических признаков КСХ является

отсутствие изменений КА на ангиограмме, создающее препятствие веночному кровообращению [10, 13]. Тем не менее, у ряда пациентов с КСХ встречаются отдельные особенности ангиографической картины, не обусловленные стенозирующим атеросклеротическим процессом или врожденными аномалиями [8, 12]. В нашей когорте пациенток с КСХ у 19 женщин (34,6%) выявлена задержка скорости прохождения контрастного вещества в коронарных артериях, у 3 (11,5%) – наличие извитостей коронарных артерий на отдельных их сегментах (рис. 1).

ТАБЛИЦА 1.
Клиническая характеристика женщин 1а и 1б групп

Характеристика	1а гр. n = 44	1б гр. (КСХ) n = 26	p
Возраст, лет	54,1 (47;61)	53,8 (46;61)	0,76
Стенокардия I ФК	5 (11,4%)	2 (7,7%)	0,63
Стенокардия II ФК	26 (59,1%)	20 (76,9%)	0,13
Стенокардия III ФК	13 (29,5%)	4 (15,4%)	0,19
Типичный болевой синдром	40 (90,9%)	20 (76,9%)	0,11
Атипичный болевой синдром	4 (9,1%)	6 (23,1%)	0,11
Длительность ИБС, лет	2,2	1,9	0,76
Инфаркт миокарда не Q	8 (18%)	0 (0,0%)	0,02
ХСН I ФК (НУНА)	31 (70,5%)	19 (73,1%)	0,82
ХСН II ФК (НУНА)	12 (27,3%)	4 (15,4%)	0,25
Холестерин общий (ммоль/л)	5,6 (5,1;6,0)	5,1 (4,6;6,2)	0,008

ТАБЛИЦА 2.
Распределение пациенток 1а и 1б (КСХ) групп соответственно по менопаузальным периодам

Периоды	1а гр. n = 44	1б гр. (КСХ) n = 26	p
Пременопауза	8 (18,2 %)	5 (19,2%)	0,32
Постменопауза	36 (81,8%)	21(80,8%)	0,82
- ранняя	16 (36,4%)	15 (71,4 %)	0,05
- поздняя	20 (45,4%)	6 (28,6%)	0,08

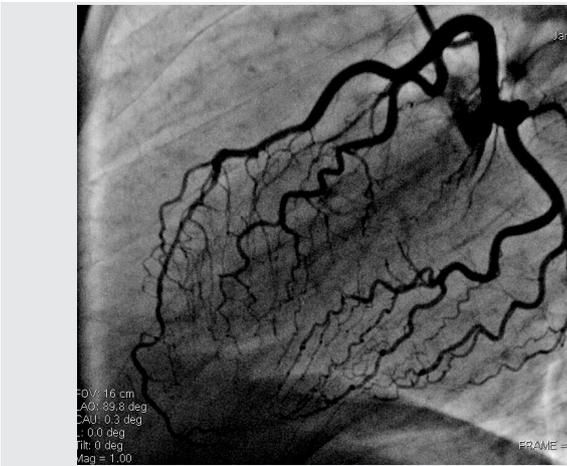


РИС. 1.
Коронароангиограмма больной М., 52 лет. Боковая проекция. Повышенная извитость дистальных отделов коронарных артерий.

Подобные ангиографические феномены у больных с «микрососудистой стенокардией» могут быть обусловлены начальными атеросклеротическими изменениями венечных сосудов при исключении других причин [12, 13]. Все это позволяет утверждать, что в группе пациентов КСХ возмож-

на определенная коронароангиографическая неоднородность, а понятие «ангиографически неизменные коронарные артерии» весьма условно и свидетельствует только об отсутствии суживающих просвет сосудов атеросклеротических бляшек в эпикардальных коронарных артериях.

Результаты стресс-ЭхоКГ пробы представлены в таблице 3. Группы 1а и 1б отличались по времени до возникновения максимальной депрессии сегмента ST: в группе пациенток со стенозами КА депрессия сегмента ST развивалась в среднем на 1 мин. раньше (p=0,05). У женщин с КСХ преходящая ишемия миокарда в ответ на нагрузку реже сопровождалась снижением сократительной способности миокарда по ЭхоКГ-критериям, чем у пациенток с коронарным стенозированием (p=0,05), что свидетельствует об их относительно сохраненном вазодилатационном коронарном резерве (рис. 2).

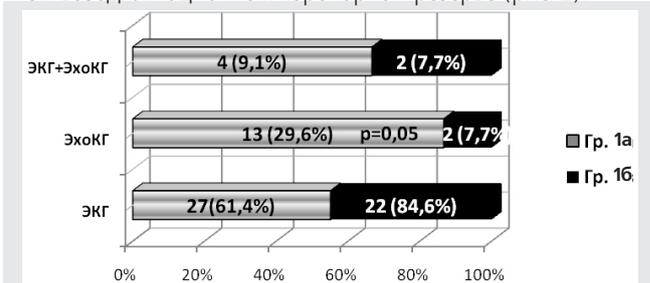


РИС. 2.
Распределение предикторов ишемии (ЭКГ, ЭхоКГ, ЭКГ+ ЭхоКГ) стресс-ЭхоКГ пробы в группах сравнения.

ТАБЛИЦА 3.
Результаты стресс-ЭхоКГ пробы с физической нагрузкой

Показатели	1а гр., n=44	1б гр., n=26	p _{1а-1б}
Мощность (вт)	85,8 (50;125)	84,6 (50;100)	0,937
МЕТ	5,0 (3,3;6,7)	5,2 (3,3;6,9)	0,776
Депрессия ST (мм)	1,4 (1,0;2,0)	1,3 (0,8;1,9)	0,289
Длительность нагрузки	06:35 (4:4; 8:20)	06:17 (4:52;7:43)	0,34
Время до ↓ST	05:05 (2:32;6:40)	06:05 (4:09;8:06)	0,05
ФВ на пике нагр.	59,5 (55;66)	62,5 (53;70)	0,84
Снижение ФВ (абс;%)	11 (25,0%)	4 (15,4 %)	0,22
ΔФВ исх/пик	1,25 (-1,39;3,89)	2,1 (-0,89;5,12)	0,65
НЛС (абс;%)	13 (29,5 %)	2 (7,7%)	0,05

ТАБЛИЦА 4.
Расширенный анализ ST-сегмента, QRS кода и показателей ВРС

Показатели	1а гр. жен. n=44	1б гр. жен. n=26	p _{1а-1б}
QRS код	1,07 (-2,2;4,1)	2,62 (-1,1;7,6)	0,002
ST/ЧСС индекс (мкВ/уд ⁻¹)	3,27 (2,0;4,5)	2,57 (1,10;4,8)	0,005
ST/ЧСС наклон (мкВ/уд ⁻¹)	6,17 (3,2;14,3)	4,33 (0,8;6,5)	0,025
ST/ЧСС гистерезис (мВ)	0,046 (0,016;0,08)	0,036 (0,015;0,06)	0,11
Показатели ВРС			
LFn	47,1 (41,7;75,4)	77,4 (56,6;89,1)	0,002
HFn	52,9 (24,6;58,3)	21,6 (10,9;43,4)	0,002
LF ⊥ HF	0,9 (0,7;3,1)	3,6 (1,3;8,1)	0,002
SDNN (мс)	54,5 (36,8;73,2)	41,4 (22,1;55,1)	0,016

Программный модуль «Stress-12-Cardio» автоматизированной системы для регистрации и интерпретации ЭКГ в системе 12 общепринятых отведений дает возможность на базе современных компьютерных технологий определить ряд расчетных параметров, позволяющих расширить

диагностические возможности стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой. Нами проанализированы параметры: QRS код, ST/HR-индекс, ST/HR-наклон, ST/HR-гистерезис и ряд показателей ВРС. Данные представлены в таблице 4.

При сравнении результатов стресс-пробы в исследуемых группах несомненный интерес вызывают изменения QRS кода, представляющего собой линейную комбинацию амплитуд зубцов Q, R и S в отведениях aVF и V5 в покое и во время нагрузки [15, 16]. Он рассматривается как более надежный критерий, чем расширение комплекса QRS, и обладает высокой чувствительностью к выявлению дефектов миокардиальной перфузии. Значение QRS-кода менее 5 мм является высокоспецифичным предиктором коронарного стенозирования двух и более сосудов при чувствительности этого признака – 88%, специфичности – 80% [15, 16]. По нашему материалу значения QRS-кода во всех группах сопоставимы с данными других исследователей и адекватно отражают распространенность коронарного стенозирования в 1а группе женщин. Выявлены статистически значимые различия QRS-кода в 1а и 1б группах с его большим значением у пациентов с КСХ, $p=0,002$. Таким образом, QRS-код, рассчитанный программой в ходе стресс-теста, участвует в дифференциации женщин с коронарными стенозами и КСХ.

Во всех группах больных ST/ЧСС индекс превышал диагностический порог для коронарной болезни $\geq 1,6$ мкВ/уд⁻¹ [17, 18, 19], однако он не достигал значения, превышающего $\geq 3,3$ мкВ/уд⁻¹ (стенозирование 3 и более коронарных артерий), но приближался к нему в 1а подгруппе женщин – 3,27 (2,0;4,5). Выявлены его статистически значимые различия между 1а и 1б группами ($p=0,005$) при большем значении в группе женщин со стенозами КА. ST/ЧСС-наклон превышал диагностический порог для коронарной болезни $\geq 2,4$ мкВ/уд⁻¹ [17, 18, 19] во всех группах женщин, при этом он достигал значения, превышающего $\geq 6,0$ мкВ/уд⁻¹ (тяжелая форма коронарной болезни) только в группе пациенток с коронарным стенозированием – 6,17 мкВ/уд⁻¹ (3,2; 14,3), $p=0,0025$. ST/HR-гистерезис, заключающийся в сравнении пар измерений ST-сегмента и ЧСС, зарегистрированных во время периода нагрузки на протяжении первых трех минут периода восстановления, превышал диагностический порог для ИБС $\geq 0,01$ мВ [17, 18, 19] во всех сравниваемых группах. Статистически значимых различий между группами не выявлено. В группе женщин 1а выявлена положительная корреляция всех трех изучаемых показателей с трехсосудистым стенозированием, статистически наиболее тесно определяемая с показателем ST/ЧСС наклон ($r=0,51$, $p=0,0004$, ДИ: 0,25–0,70).

При анализе ВРС получены статистически значимые различия в группах сравнения по всем анализируемым параметрам, позволяющие заключить, что у женщин с КСХ отмечается большая активация симпатической нервной системы, парасимпатическая недостаточность и меньшая вариабельность ритма по сравнению с женщинами, имеющими стенозы КА.

Обсуждение

Причины снижения диагностической точности нагрузочных проб у женщин до конца не ясны, этот феномен может быть связан с особенностями функционирования вегетативной нервной системы и желез внутренней секреции, меньшим диаметром коронарных сосудов и меньшими размерами сердца [2, 3, 6, 7, 10]. Хотя происхождение КСХ все еще

обсуждается, большинство авторов используют термин «микроваскулярная стенокардия», подразумевая под этим наличие у больных с типичной стенокардией нормальной коронарограммы и сниженного коронарного резерва [2, 3, 4, 10]. На исследуемой нами группе женщин с КСХ, среди которых преобладали пациентки раннего постменопаузального периода (71,4%), получены убедительные данные о значительно более редком снижении сократительной функции миокарда в ответ на физическую нагрузку, чем у женщин с коронарным атеросклерозом. Ограничение функционального коронарного резерва при стресс-тесте у них проявляется преимущественно ЭКГ-критерием в виде классической депрессии сегмента ST. Следовательно, если рассматривать полученные результаты в контексте «классического» ишемического каскада, можно утверждать, что у пациентов с КСХ снижение коронарного резерва происходит на более позднем этапе ишемического каскада – этапе ЭКГ-изменений. У больных с КСХ отсутствие при оценке коронарного резерва таких признаков, как нарушение регионарной и глобальной сократимости, можно объяснить особенностями распространения ишемии, которая может быть ограничена отдельными небольшими участками в миокарде [13, 20]. В этих условиях ухудшение сократительной функции трудно обнаружить вследствие компенсаторной гиперконтрактильности соседних участков миокарда и быстрого вымывания анаэробных метаболитов, накапливающихся в небольших ишемических участках. Тем не менее, компенсаторный выброс аденозина может быть достаточным, чтобы стимулировать афферентные волокна, вызывая болевой синдром на фоне повышенного восприятия боли, присущего пациентам с КСХ [2, 10, 20]. Все это позволяет предположить, что КСХ представляет собой не особую, а промежуточную форму ИБС, характеризующуюся опережением клинических (болевой синдром) и некоторых функциональных проявлений (депрессия сегмента ST при стресс-тесте). Этим, по-видимому, и объясняется низкая точность распознавания этой формы ИБС по данным функциональных методов исследования. Председатель комитета экспертов по ССЗ у женщин доктор Lori Mosca подчеркивает, что прежняя концепция: «ССЗ либо уже есть, либо еще нет» заменена другой: «ССЗ развиваются постепенно, и каждая женщина находится на каком-то отрезке этого континуума» [5]. Принятие данной концепции (процесс растянут во времени) создает теоретические предпосылки к разработке высокоинформативных методов диагностики ИБС у женщин. Несомненно, что совершенствование различных модификаций стресс-тестов является перспективным направлением решения этой важной задачи.

Заключение

Использование стресс-тест-систем с программным обеспечением, позволяющих анализировать широкий спектр критериев индуцированной ишемии, расширяет возможности функциональных нагрузочных проб, широко используемых в практической кардиологии.

Проведенное исследование позволяет рекомендовать оценку расчетных показателей ST/ЧСС индекса, ST/ЧСС наклона, ST/ЧСС гистерезиса, QRS-кода а также некоторых показателей ВРС для дифференциальной диагностики КСХ и стенозирующего атеросклероза коронарных артерий у женщин.



ЛИТЕРАТУРА

1. Глезер М.Г. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. Найден ли правильный путь? Проблемы женского здоровья. 2009. № 3. С. 36-43.
2. Гуревич М.А., Мравян С.Р. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца у женщин. Болезни сердца и сосудов. 2007. № 3. С. 38-46.
3. Карпов Р.С., Мордовин В.Ф. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца у женщин. Томск. 2002. 196 с.
4. Mosca L. et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation*. 2004. Vol. 109. P. 672-693.
5. Mosca L., Banka C.L., Benjamin E.J. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 Update. *Circulation*. 2007. Vol. 115. P. 1481-1501.
6. Shaw L.J., Bugiardini R., Merz N.B. Women and Ischemic Heart Disease. Evolving Knowledge. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 54. P. 1561-1575.
7. Vaccarino V. Ischemic Heart Disease in Women: Many Questions, Few Facts. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2010. Vol. 3. P. 111-115.
8. Терещенко С.Н. и др. Особенности сердечно-сосудистых заболеваний и их лечение у женщин. *Кардиология*. 2005. № 1. С. 98-102.
9. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 328 с.
10. Лупанов В.П. Алгоритм диагностики и лечения больных с болью в грудной клетке и нормальной коронарной ангиограммой (кардиальным синдромом X). *Русский медицинский журнал*. 2005. Т. 13. № 14. С. 3-7.
11. Lauer M.S. Screening asymptomatic subjects for subclinical atherosclerosis: not so obvious. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 56. № 2. P. 106-108.
12. Рустамова Я.К. и др. Значение стресс-эхокардиографии у пациентов с ангиографически неизменными коронарными артериями. *Кардиология*. 2008. № 12. С. 4-9.
13. Camici P.G. Is the chest pain in cardiac syndrome X due to subendocardial ischemia? *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28. P. 1539-1540.
14. American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. The Task Force of the European Society of Cardiology and the North Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *European Heart Journal*. 1999. Vol. 11. P. 53-78.
15. Turkmen M. et al. Comparison of exercise QRS amplitude changes in patients with slow coronary flow versus significant coronary stenosis. *Jpn. Heart J.* 2004. Vol. 45. № 3. P. 419-428.
16. Michaelides A.P. et al. QRS score improves diagnostic ability of treadmill exercise testing in women. *Coron. Artery Dis.* 2004. Vol. 15. P. 147-154.
17. Kligfield P., Lauer M. Exercise electrocardiogram testing: beyond the ST segment. *Circulation*. 2006. Vol. 114. P. 2070-2082.
18. Kligfield P. Principles of simple heart rate adjustment of ST segment depression during exercise electrocardiography. *Cardiology Journal*. 2008. Vol. 15. № 2. P. 194-200.
19. Svart K. et al. Exercise electrocardiography detection of coronary artery disease by ST-segment depression/heart rate hysteresis in women: The Finnish Cardiovascular Study. *Int. J. Cardiol.* 2008. Vol. 12. P. 223-226.
20. Wessel T. et al. Coronary microvascular reactivity is only partially predicted by atherosclerosis risk factors or coronary artery disease in women evaluated for suspected ischemia: results from the NHLBI Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Clin. Cardiol.* 2007. Vol. 30. P. 69-74.