

## MULTIFACTOR PRIMARY PREVENTION OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN MIDDLE-AGED MEN AND ITS EFFICACY (10-YEAR FOLLOW-UP)

A.M. Kalinina\*

State Research Center for Preventive Medicine. 101990, Moscow, Petroverigsky per., 10

**Aim.** To evaluate in a prospective 10-year follow-up study cardiovascular mortality rate in a population of middle-aged men with different levels of total cardiovascular risk, and correlation between combinations of risk factors (RF) and the extent of coronary atherosclerosis according to autopsy reports of subjects who have died of ischemic heart disease (IHD) undiagnosed during life-time. To estimate the efficacy of multifactor primary prevention.

**Material and methods.** The analysis was based on the results of the "Multifactor ischemic heart disease prevention" prospective controlled study of two 40-59-year-old men populations (1 - preventive measures, 2 - a group of comparison). Standardized epidemiological examination using unified protocol was performed in the total of 6656 people. The article presents results of prospective follow-up of the two groups, participants of which did not initially have IHD clinical signs: the group 1 - n=2975, the group 2 - n=2705. Active correction of IHD RF (high blood pressure, hypercholesterolemia, overweight, smoking, low physical activity) in the group 1 lasted for 5 years; the whole period of follow-up was 15 years. At that, end points (all-cause mortality, myocardial infarction and stroke) were estimated and verified in each case. This article evaluates the 10-year follow-up period.

**Results.** Prevention in middle-aged men population allowed significantly to reduce levels of the major RF and total cardiovascular risk by 38.1%. In the absence of preventive measures cardiovascular risk, predicted by the SCORE chart, already realizes during the first 5 years. In fact cardiovascular mortality rates during 10-year follow-up exceed the risk predicted by the SCORE chart. Active primary IHD prevention allows to reduce the risk of cardiovascular death in men with initially high risk - by 36.9% and with initially very high risk - by 43.4%. Men, who have died of IHD undiagnosed during life-time, with combination of 3 and more RF revealed coronary artery stenosis of multiple localization in 91.7%, with 2 RF - in 89.6% and with singular RF - in 78.3% of the cases.

**Conclusion.** We proved substantiated the relevance of multifactor primary prevention of atherosclerosis-mediated cardiovascular diseases. Primary medical prevention has demonstrated its effectiveness, especially at high cardiovascular risk, and particularly evident at a long-term follow-up. For the first time ever long-term prospective follow-up study of the population with standardized assessment of health parameters revealed negative predictive value of multiple RF in respect to coronary atherosclerotic lesions estimated postmortem.

**Key words:** primary prevention of ischemic heart disease; high risk strategy; total cardiovascular risk; risk factors; coronary atherosclerosis

**Rational pharmacotherapy in cardiology 2014;10(1):6-17**

**Первичная многофакторная профилактика ишемической болезни сердца среди мужчин среднего возраста и ее эффективность (10-летнее наблюдение)**

А.М. Калинина\*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

**Цель.** Изучить в ходе десятилетнего проспективного наблюдения смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в популяции мужчин среднего возраста с разными уровнями суммарного сердечно-сосудистого риска и связь сочетаний факторов риска (ФР) со степенью выраженности коронарного атеросклероза по данным аутопсии умерших от ишемической болезни сердца (ИБС) и не имевших этого диагноза прижизненно. Оценить эффективность первичной многофакторной профилактики.

**Материал и методы.** Анализ проведен по результатам проспективного профилактического контролируемого исследования «Многофакторная профилактика ишемической болезни сердца» на двух популяциях мужчин 40-59 лет (1-я - профилактическое вмешательство, 2-я - сравнение), общей численностью 6656 человек, которым проведено стандартизованное эпидемиологическое обследование по единому протоколу. Приводятся результаты проспективного наблюдения двух популяций, не имевших исходно клинических проявлений ИБС - 5680 человек (1-я группа - n=2975; 2-я - n=2705). Активное многофакторное вмешательство по коррекции ФР ИБС (повышенного артериального давления, гиперхолестеринемии, избыточной массы тела, курения, низкой физической активности) продолжалось в 1-й группе 5 лет, общий срок наблюдения - 15 лет с оценкой «конечных точек» (случаи смерти от всех причин, случаи инфаркта миокарда и мозгового инсульта) и верификацией каждого случая «конечных точек». В данной статье оценивается десятилетнее наблюдение.

**Результаты.** Профилактическое вмешательство в мужской популяции среднего возраста позволило достоверно снизить уровни основных ФР и суммарный сердечно-сосудистый риск на 38,1%. У мужчин среднего возраста без профилактического вмешательства прогнозируемый сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE реализуется уже в первые 5 лет. Фактически наблюдаемые в течение 10 лет показатели смертности от ССЗ превышают величину прогнозируемого риска по шкале SCORE. Активная первичная профилактика ИБС позволяет снизить риск смерти от ССЗ у мужчин при исходно высоком сердечно-сосудистом риске на 36,9%, очень высоком - на 43,4%. Отмечена тенденция, что у умерших от ИБС без прижизненного диагноза этого заболевания, имевших сочетание 3 ФР и более стеноз коронарных артерий множественной локализации выявлен у 91,7%, при 2 ФР - у 89,6% и при единичных ФР - у 78,3%.

**Заключение.** Обоснована актуальность многофакторной концепции первичной профилактики ССЗ, обусловленных атеросклерозом. Получены доказательства результативности первичной медицинской профилактики, особенно при высоком сердечно-сосудистом риске, наиболее отчетливо проявляющиеся при долгосрочном наблюдении. Впервые в длительном проспективном наблюдении популяции со стандартизованной оценкой показателей здоровья отмечено неблагоприятное прогностическое значение множественных ФР в отношении анатомических атеросклеротических поражений коронарных артерий, оцененных посмертно.

**Ключевые слова:** первичная профилактика ишемической болезни сердца, стратегия высокого риска, суммарный сердечно-сосудистый риск, факторы риска, коронарный атеросклероз

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(1):6-17**

\*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): akalнина@gnicpm.ru

According to official medical statistics data in European region Russian citizens make up about 1/4 of all deaths caused by cardiovascular diseases (CVD) each year, mostly among people of working age [1,2]. It is important to note the specific for all countries gender distinctions in mortality rates: cardiovascular risk,

Согласно данным официальной медицинской статистики среди ежегодно умирающих от болезней системы кровообращения в Европейском регионе около 1/4 составляют жители России, среди которых значительная доля приходится на трудоспособный возраст [1,2]. Следует подчеркнуть важные и характерные для всех стран гендер-

Author's information:

**Anna M. Kalinina** - MD, PhD, Professor, Head of Department of Chronic Non-infectious Diseases Primary Prevention, State Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторе:

**Калинина Анна Михайловна** - д.м.н., профессор, руководитель отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ГНИЦ ПМ

induced by atherosclerosis, is the main cause of premature death in people of working age and is higher in men than in women. So, in Russia men of working age die of these diseases 4.7 times more often than women [3,4]. Gender distinctions also exist in the structure of mortality from cardiovascular diseases induced by vascular atherosclerotic lesions: IHD (lesions in coronary circulation) mortality rate is 7.2 times higher in men than in women, at that cerebrovascular disease (lesions in cerebral circulation) mortality rate is 3.4 times higher in men [5]. Such long-term trends have become the reason for search of optimal clinical and organizational approaches to primary CVD prevention especially in men of working age [6].

Efficacy of CVD prevention strategy based on risk factors (RF) conception has been confirmed by numerous scientific evidences. Economic viability of such preventive strategy has also been shown, including our country [7].

Practical realization of preventive medicine is based on the prediction of disease risk, CVD and their complications, in particular. This is a rather difficult challenge, especially in respect of individual risk prediction. It is known that prognostic scales are as a rule developed in accordance with the results of large epidemiological trials with strict standards of measuring of predictive characteristics, which makes it impossible to include in risk models (scales) all numerous factors that determine individual prognosis [8,9]. Constructive solution of this problem lies in search for indices (individual characteristics, physiological parameters and so on) that will let not only to increase accuracy of individual risk estimation but also to provide greater targeting of preventive measures. New risk scales for CVD and other chronic non-infectious diseases with similar risk factors have been developed and put into practice in recent years. This became possible due to gathered experience from long-term prospective trials that measured extended characteristics and strictly detected end points in large populations [10].

It is important not only to widen scientific knowledge of individual risk prediction and study new RF and risk markers but also to deepen knowledge concerning prognostic value of conventional RF, first of all of behavioral kind. In recent years preventive effect of control of such behavioral RF as smoking, improper feeding, low physical activity and associated with them biological RF (overweight, obesity, dyslipidemia, hyperglycemia, high BP) has been demonstrated on population- and group-based levels [6,11]. That is why study of feasibility and efficacy of primary prevention, including CVD risk

ные различия уровней смертности: риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обусловленных атеросклерозом и являющихся основной причиной преждевременной смертности в трудоспособном возрасте выше у мужчин, чем у женщин. Так, в России мужчины трудоспособного возраста умирают от этих заболеваний в 4,7 раза чаще, чем женщины [3,4]. Структура смертности от ССЗ, развивающихся вследствие атеросклеротических поражений сосудистых бассейнов, также имеет гендерные различия – смертность от ишемической болезни сердца (ИБС), т.е. поражения бассейна коронарных артерий выше у мужчин, чем у женщин в 7,2 раза, в то время как смертность от цереброваскулярных заболеваний (поражение бассейна мозговых артерий) выше в 3,4 раза [5]. Отмеченные закономерности, наблюдаемые на протяжении многих лет, явились основанием для поиска оптимальных клинико-организационных подходов к первичной профилактике ССЗ, особенно среди мужчин трудоспособного возраста [6].

В настоящее время получены многочисленные научные доказательства обоснованности стратегии профилактики ССЗ, основанной на концепции факторов риска (ФР) как популяционной, так и стратегии высокого риска и вторичной профилактики, показана их экономическая целесообразность, в том числе и в нашей стране [7].

Практическая реализация профилактической медицины основана на прогнозировании риска заболеваний, в частности, ССЗ и их осложнений, что является непростой задачей, особенно в отношении прогнозирования индивидуального риска. Известно, что прогностические шкалы, как правило, строятся по результатам крупных эпидемиологических исследований, в которых спектр прогнозирующих характеристик ограничивается строгими требованиями к их измерениям, в результате чего становится невозможным включение в модели (шкалы) риска всего многообразия факторов, определяющих индивидуальный прогноз [8,9]. Конструктивное решение обозначенной проблемы лежит в поиске показателей (индивидуальных характеристик, физиологических параметров и др.), позволяющих, с одной стороны, повысить точность оценки индивидуального риска, с другой – обеспечить наибольшую адресность и аргументированность профилактических мер. В последние годы, благодаря накоплению опыта длительных проспективных наблюдений, включавших измерения расширенных характеристик и строгое отслеживание конечных точек в больших популяциях, разработаны и внедряются новые шкалы риска не только ССЗ, но и других хронических неинфекционных заболеваний, имеющих общие с ССЗ факторы риска [10].

Наряду с расширением научных знаний в отношении прогнозирования индивидуального риска, изучение новых ФР и маркеров риска, не снижается актуальность углубления знаний в отношении прогностического значения и

decrease and improvement of individual prognosis due to conventional RF correction, is very important. This is only possible to realize in trials which integrate epidemiological and clinical approaches and allow to estimate correlations between RF and prognostically significant clinical CVD signs, functional and vascular impairments and so on. For example, European SCORE chart along with other rating scales, [6] was proved to underestimate real individual risk in Russian population as it was found out that people with low and moderate CVD risk often reveal subclinical vascular atherosclerotic lesions; this should be taken into account for upgrade in targeting of preventive measures [12, 13].

The aim of the study – to evaluate in a prospective 10-year follow-up study CVD mortality rates in population of middle-aged men with different levels of total cardiovascular risk and correlation between combination of RF and the extent of coronary atherosclerosis according to autopsy reports of subjects who have died of IHD undiagnosed during life-time; to estimate the efficacy of multifactor primary prevention.

## Material and methods

Analysis was based on the results of the "Ischemic heart disease multifactor prevention" study, which was carried out in the second half of the previous century; results of this study were published repeatedly [6, 14, 15]. Seven centers took part in this multicenter study. The article presents results of the Moscow center. Population of men aged 40-59 years at the start of the study who lived in the area of medical care of two out-patient clinics was enrolled into the study. One of these out-patient clinics was used as a clinic of preventive medicine and the other one - as a clinic of comparison. A total of 6656 people were enrolled into the study and prospective follow-up, including examined men who initially had no clinical signs of IHD (n=5680). The program of multifactor prevention comprised secondary prevention (active treatment of all patients with all forms of diagnosed IHD) and primary prevention (active correction of IHD risk factors (RF): arterial hypertension, hypercholesterolemia, overweight, smoking, low physical activity). Detailed repeated preventive counseling (individual as a rule) was the main non-medical method of RF correction. During the first years of the study a psychologist performed a group preventive counseling in subgroups of smoking people and it was further supported by individual counseling during the follow-up. Active prevention lasted for 5 years; the whole period of follow-up was 15 years. This

традиционных ФР, и, прежде всего, поведенческого характера. В последние годы получены научные доказательства на популяционном и групповом уровнях превентивной роли контроля таких поведенческих ФР, как табакокурение, нерациональное питание, низкая физическая активность и связанных с ними биологических ФР (избыточной массы тела, ожирения, ДЛП, гипергликемии, повышенного АД) [6, 11]. В связи с этим практически важным становится изучение реалистичности и эффективности первичной профилактики, т.е. снижения риска ССЗ и улучшения индивидуального прогноза на фоне коррекции традиционных ФР, что возможно только в исследованиях, интегрирующих эпидемиологические и клинические подходы, в которых можно оценивать взаимосвязи ФР с прогностически значимыми клиническими проявлениями ССЗ, функциональными и сосудистыми нарушениями и пр. Так, например, получены убедительные доказательства того, что популяционные шкалы риска, в частности, Европейская шкала SCORE [6], недооценивает реальный индивидуальный риск в отечественной популяции, т.к. обнаружилось, что субклинические сосудистые атеросклеротические поражения часто выявляются у лиц с низким и умеренным СС риском, что, несомненно, должно быть учтено для повышения адресности профилактических вмешательств [12, 13].

Цель настоящего исследования – изучить в ходе десятилетнего проспективного наблюдения смертность от ССЗ в популяции мужчин среднего возраста с разными уровнями суммарного сердечно-сосудистого риска и связь сочетаний ФР со степенью выраженности коронарного атеросклероза по данным аутопсии умерших от ИБС и не имевших этого диагноза прижизненно, а также – оценить эффективность первичной многофакторной профилактики.

## Материал и методы

Анализ проведен по результатам исследования «Многофакторная профилактика ишемической болезни сердца», выполненного во второй половине прошлого столетия, результаты которой неоднократно публиковались [6, 14, 15]. Исследование проводилось как многоцентровое, в выполнении которого участвовали семь центров. В данной статье представлены результаты московского центра. Исследование проведено на популяции мужчин в возрасте 40-59 лет на начало исследования, включало всех мужчин указанного возраста, проживающих на территории обслуживания 2-х поликлиник, т.е., исследование было сплошным. Одна поликлиника была поликлиникой профилактического вмешательства, вторая – поликлиника сравнения. Всего включено в исследование и проспективное наблюдение 6656 человек, в т.ч., в первичную многофакторную профилактику ИБС вошли обследованные, исходно не имевшие клинических проявлений заболевания (n=5680). Программа многофак-

article evaluates the 10-year follow-up period. Data collection, both epidemiological indices and end points (all-cause mortality, myocardial infarction and stroke) was carried out in accordance with the strict protocol [6,14,15].

Statistical processing of the results was performed by methods of descriptive statistics: calculation of mean values, standard deviations, standard errors, relative indices (in percents) using the statistical package SAS (Statistical Analysis System). To evaluate intergroup distinctions parametric Student's t-test was used. Critical level of significance at statistical hypothesis testing was taken equal to 0.05.

## Results and discussion

The total of 6656 subjects were enrolled into the study in the Moscow center (the response was 56.3%). 5680 of these people initially had no IHD clinical signs and were divided into two groups: group 1 (n=2975) and group 2 (n=2705).

**The extent of 5-year prevention.** In the patients of the group 1 of primary prevention throughout 5 years repeated individual detailed preventive counseling for IHD risk factors was performed in 72.3% of hypertensive patients (along with antihypertensive treatment), 74.9% of smokers (1.4% of them also received medical treatment for smoking), 75.7% of patients with alimentary risk factors (hypercholesterolemia, overweight, obesity), including consultations of a dietitian (1.2% of them were treated with medical preparations). So, prevention was mainly non-medical, except for BP control. The subjects of the group 2 with RF and without IHD clinical signs (group of comparison) were followed up by general practitioners in an out-patient clinic in accordance with the routine approaches to medical care in the setting of primary public health service.

### **Influence of multifactor primary prevention on RF frequency and total cardiovascular risk.**

The compared population groups of middle-aged men initially with RF and without IHD (primary prevention) were matched on the basic demographic characteristics and RF levels, as was published earlier [15]. Preventive measures as compared to routine follow-up allowed significantly to reduce BP levels, decrease smoking rates by ¼ and hypercholesterolemia – by 28%. Such RF as overweight and obesity turned out to be the most difficult for correction. By the end of the 10-year follow-up period RF incidence rates in the first group were lower than in the group of comparison: hypertension incidence

торной профилактики включала вторичную профилактику (активное лечение всех больных со всеми формами выявленной ИБС) и первичную профилактику [активную коррекцию ФР ИБС – повышенного артериального давления (АД), гиперхолестеринемии (ГХС), избыточной массы тела, табакокурения, низкой физической активности]. Основными немедикаментозными методами коррекции ФР было углубленное повторное профилактическое консультирование, в основном, индивидуальное. Групповое профилактическое консультирование было проведено психологом в подгруппах курящих в первые годы вмешательства и подкреплялось при последующем наблюдении индивидуальным консультированием. Активное вмешательство продолжалось 5 лет, общее наблюдение составило 15 лет. В данной статье оценивается десятилетнее наблюдение. Сбор данных, как эпидемиологических показателей, так и «конечных точек» (случаи смерти от всех причин, случаи инфаркта миокарда и мозгового инсульта), проводился по строгому протоколу [6,14,15].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистического пакета SAS (Statistical Analysis System) методами описательной статистики – вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок, относительных показателей (в %). Для оценки межгрупповых различий применяли параметрический t-критерий Стьюдента, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

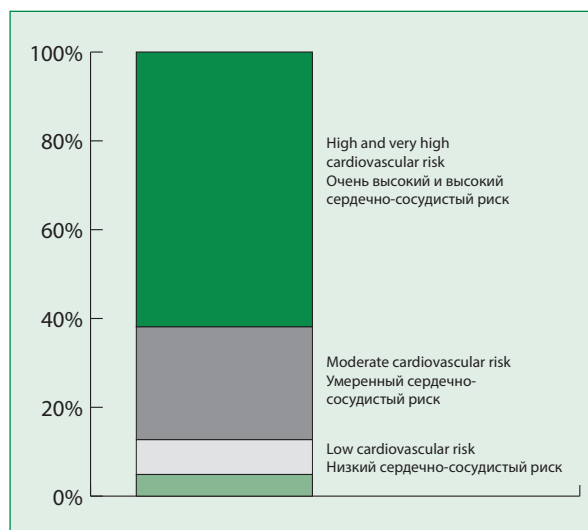
## Результаты и их обсуждение

В исследование в московском центре было включено всего 6656 человек (отклик составил 56,3%), в том числе исходно не имели клинических проявлений ИБС 5680 лиц (1-я группа – n=2975; 2-я – n=2705).

**Объем профилактического 5-ти летнего вмешательства.** В 1-й группе первичной профилактики в течение 5-ти лет повторное индивидуальное углубленное профилактическое консультирование по выявленным у них ФР получали 72,3% лиц с повышенным АД при первичном обследовании [наряду с антигипертензивной терапией (АГТ)], 74,9% курящих (из них 1,4% получали медикаментозное лечение табакокурения), 75,7% обследованных с алиментарно-зависимыми ФР (ГХС, избыточная масса тела или ожирение), в т.ч., консультации врача-диетолога (из них медикаментозное лечение получали 1,2%). Таким образом, профилактическое вмешательство в отношении традиционных ФР было в основном немедикаментозным, кроме контроля АГ. 2-я группа обследованных лиц с ФР без клинических проявлений ИБС (группа сравнения) наблюдалась участковыми врачами по общепринятым принципам оказания медицинской помощи в первичном звене здравоохранения.

was lower by 12.6%, smoking – by 14.2%, obesity – by 25.0%; this was also published earlier [6,15,16]. Active multifactor preventive measures had decreased total risk of CVD death by 38.1% in the men of the first group. This study represents a detailed analysis of the influence of different level risks on cardiovascular mortality in middle-aged men (Fig. 1). The population of comparison without active multifactor prevention (group 2) was also included into the study.

The analysis revealed, that more than a half (61.9%) of those who have died of CVD during 5 years had very high (52.2% - patients with clinical signs of IHD) or high (9.7% - people without IHD) cardiovascular risk assessed by the SCORE chart. Two facts must be underlined at that. First, the cohort of very high risk included IHD patients actively detected by preventive examination and one in two men did not know about his disease before that and did not visit a doctor [15,16]. Second, individuals with high cardiovascular risk by the SCORE chart as a rule had multiple RF: combination of high BP, hypercholesterolemia, smoking; these RF often mixed with such unaccounted in the SCORE chart factors as obesity and overweight. A quarter of those who have died of CVD during 5 years (25.4%) had moderate cardiovascular risk at the baseline. Generally, more than a third (35.1%) of those who have died during 5 years were people with multiple



**Figure 1. Input of different levels of total CVD risk in cardiovascular mortality rate in middle-aged men (100% by the axis of ordinates – the deceased of CVD during 5 years)**

**Рисунок 1. Вклад разных уровней суммарного сердечно-сосудистого риска в смертность от ССЗ мужчин среднего возраста (по оси ординат 100% – умершие от ССЗ в течение 5 лет)**

**Влияние первичной многофакторной профилактики на частоту ФР и суммарный сердечно-сосудистый риск.** Сравнимые популяционные группы мужчин среднего возраста, исходно имевшие ФР без ИБС (первичная профилактика), были сопоставимы по основным демографическим характеристикам и уровням ФР, что публиковалось ранее [15]. Профилактическое вмешательство по сравнению с обычным медицинским наблюдением позволило на фоне активного вмешательства достоверно снизить уровни АД, повысить эффективность контроля АД, на ¼ уменьшить частоту курения и почти на 28,4% – частоту ГХС. Наиболее трудно корригируемым ФР оказалась избыточная масса тела и ожирение. К концу 10-го года наблюдения в 1-й группе частота ФР оставалась более низкой, чем в группе сравнения: частота повышенного АД – на 12,6%, курения – на 14,2%, ожирения – на 25,0%, что также было ранее неоднократно опубликовано [6,15,16]. В результате многофакторного профилактического активного вмешательства суммарный риск смерти от ССЗ у мужчин группы активной профилактики снизился на 38,1%. В данном исследовании проведен детальный анализ вклада разных уровней риска в смертность от ССЗ мужчин среднего возраста (рис. 1). В анализ включена популяция сравнения (без активного многофакторного профилактического вмешательства).

Анализ показал, что среди лиц, умерших от ССЗ за 5 лет, больше половины (61,9%) имели или очень высокий риск (52,2% – больные с клиническими формами ИБС) или высокий сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE (9,7% – лица без ИБС). При этом необходимо специально подчеркнуть два обстоятельства. Во-первых, в категорию очень высокого риска вошли больные ИБС, активно выявленные при профилактическом обследовании, из которых каждый второй до профилактического обследования не знал о своем заболевании и к врачам не обращался [15,16]. Во-вторых, лица с высоким сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE имели, как правило, множественные ФР: сочетание повышенного АД, ГХС, курения, а из неучтенных в шкале SCORE эти ФР часто сочетались с ожирением или избыточной массой тела. Четверть умерших от ССЗ за 5 лет (25,4%) имели исходно умеренный сердечно-сосудистый риск. В целом среди умерших за первые 5 лет лица с множественными ФР разной выраженности составили более трети – 35,1% (9,7% высокий сердечно-сосудистый риск и 25,4% – умеренный), что, несомненно, подчеркивает важность первичной многофакторной профилактики даже при незначительном повышении множественных ФР.

По приведенным на рис. 1 данным можно заключить, что активное выявление лиц с клиническими проявлениями ИБС и высоким суммарным сердечно-сосудистым риском позволяет прогнозировать, что в этой категории населения без

RF of different intensity (9.7% had high cardiovascular risk and 25.4% - moderate one). This highlights the importance of multifactor primary prevention even at non-significant increase in RF.

Fig. 1 demonstrates that active detection of people with clinical signs of IHD and high total cardiovascular risk allows to predict high probability of this risk realization in years to come in this population with no preventive measures taken.

So, scientific evidence of practical value of active preventive medical examination among middle-aged people, in particular men, with early detection of clinical and subclinical IHD signs as well as total cardiovascular risk assessment, has been received. This has been already put into practice as a part of periodic health examination of adult population [17].

**Comparative evaluation of predicted total cardiovascular risk and indices of real cardiovascular mortality.** Obtained in this prospective study data were used for comparative evaluation of predictive value of total cardiovascular risk by the SCORE chart and actually present risk (cardiovascular mortality rates) in different time periods (5 and 10 years). Same analysis was carried out in the population of routine follow-up without active preventive measures in people with no IHD clinical signs (Fig. 2).

As we can see, 3.6% of middle-aged men without IHD and with less than 5% total cardiovascular risk have died during 5 years, 7.6% have died in a subgroup of 5-9%-risk and 18.2% - of those who had 10%- and higher risk. It is known that the SCORE chart predicts risk of fatal CVD for 10 years. Actually during the 10-year follow-up mortality rates among people without IHD were as follows: 6.5% - in individuals with less than 5% risk, 18.2% - in those with 5-9% risk, 27.3% - at more than 10% risk.

So, comparison of the actual mortality rate in men of middle age (40-59 years at the start of the study) with predicted fatal CVD by the SCORE chart has demonstrated that in the absence of preventive measures predicted cardiovascular risk in the Russian male population in fact quantitatively occurs in the first 5 years and actual 10-year risk twofold exceeds expected high risk (Fig.2).

**Influence of multifactor primary prevention on the value of predicted total cardiovascular risk.** Similar to above-described analysis we performed comparative evaluation of predicted level of cardiovascular risk and actual CVD mortality during

профилактического вмешательства высока вероятность реализации такого риска уже в ближайшие годы.

Таким образом, получены научные доказательства практической важности активных профилактических медицинских обследований населения среднего возраста, в частности, мужского населения, направленных, наряду с ранним выявлением клинических и субклинических проявлений ИБС, на обязательную оценку суммарного СС риска, что уже нашло внедрение в рамках диспансеризации взрослого населения [17].

**Сравнительная оценка величины прогнозируемого суммарного сердечно-сосудистого риска и показателей фактической смертности от ССЗ.** Полученные в данном проспективном исследовании данные использованы для сравнительной оценки прогностической значимости суммарного СС риска по шкале SCORE и фактически наблюдавшегося риска (уровня смертности от ССЗ) за разные периоды (5 и 10 лет). Данный анализ также проведен в популяции обычного наблюдения, без активного профилактического вмешательства среди лиц без клинических проявлений ССЗ (рис. 2).

Как видно, в течение 5 лет среди мужчин среднего возраста без ИБС с суммарным сердечно-сосудистым риском менее 5% умерло 3,6%, с риском 5-9% – 7,6%, с риском 10% и более – 18,2%. Известно, что шкала SCORE прогнозирует риск фатальных ССЗ в течение 10 лет. Фактически за 10-летний период наблюдения среди лиц без ИБС с риском менее 5% умерло 6,5%, с риском 5-9% – 18,2%, с риском 10% и более – 27,3%.

Таким образом, сравнение фактической смертности мужчин среднего возраста (исходно 40-59 лет) с прогнозированием у них фатальных ССЗ по шкале SCORE показало, что для мужской российской популяции прогнозируемый сердечно-сосудистый риск фактически количественно реализуется без профилактического вмешательства уже в первые 5 лет, а фактический 10-летний риск превышает расчетный высокий риск вдвое (рис. 2).

**Влияние первичной многофакторной профилактики на величину прогнозируемого суммарного сердечно-сосудистого риска.** Аналогично вышеописанному анализу проведено сравнительное изучение прогнозируемого уровня сердечно-сосудистого риска и фактически наблюдаемой смертности от ССЗ за 5 и 10 лет наблюдения в 1-й группе активной многофакторной первичной профилактики (рис. 3).

На фоне активного многофакторного профилактического вмешательства в течение 5 лет среди лиц без ИБС с суммарным сердечно-сосудистым риском менее 5% умерло 3,2% (практически одинаковое количество с популяцией обычного наблюдения), с риском 5-9% – 4,8% (на 36,9% меньше), с риском 10% и более – 10,3% (на 43,4% меньше). За 10-летний период наблюдения в 1-

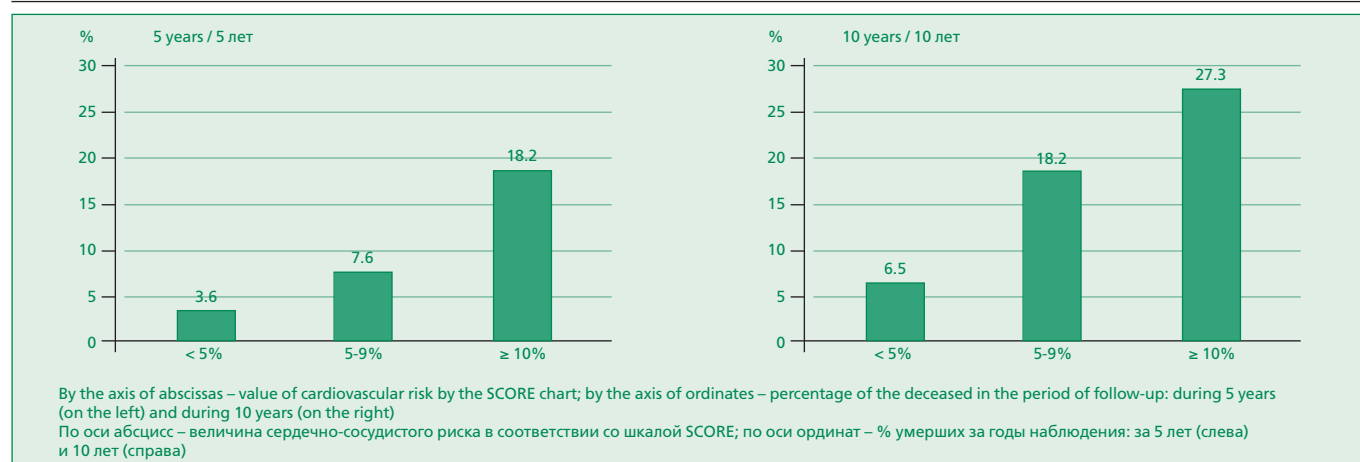


Figure 2. Comparative estimation of predictive value of total cardiovascular risk by the SCORE chart and real risk in middle-aged men in the population of routine follow-up (subjects without IHD)

Рисунок 2. Сравнительная оценка прогностической значимости суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE с фактическим риском среди мужчин среднего возраста в популяции обычного наблюдения (лица без ИБС)

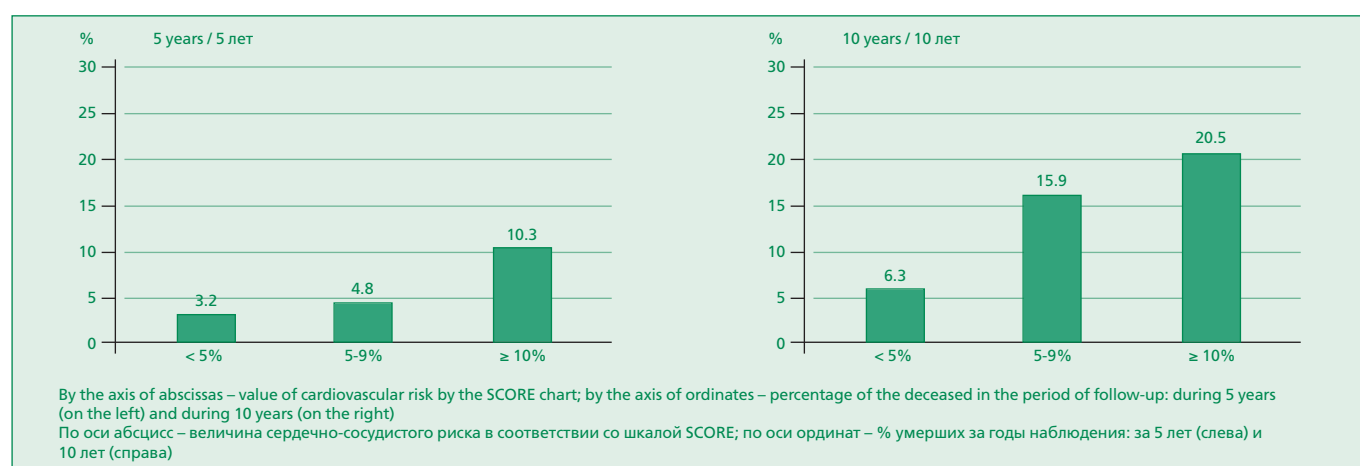


Figure 3. Comparative estimation of predictive value of total cardiovascular risk by the SCORE chart and real risk in middle-aged men in the population of active multifactor prevention (subjects without IHD)

Рисунок 3. Сравнительная оценка прогностической значимости суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE с фактическим риском среди мужчин среднего возраста в популяции активной многофакторной профилактики (лица без ИБС)

5 and 10 years of follow-up in the group of active multifactor primary prevention (group 1) (Fig. 3).

At active prevention 3.2% of people without IHD and with total risk of less than 5% have died during 5 years (almost similar to the results in the population of routine follow-up), at the 5-9% risk mortality rate was 4.8% (36.9% less than in the group 2) and at the 10% risk or higher – 10.3% (43.4% less). During the 10-year follow-up mortality rate in the first group with less than 5% risk was 6.3% (similar with the group of routine follow-up), at the 5-9% risk – 15.9% (12.6% less than in the group 2) and at the 10% risk or higher it was 20.5% (24.9% less). So, active multifactor primary prevention allows significantly to decrease risk of

й группе среди лиц с риском менее 5% умерло 6,3% (одинаковое количество с популяцией обычного наблюдения), с риском 5-9% – 15,9% (на 12,6% меньше), с риском 10% и более – 20,5% (на 24,9% меньше). Таким образом, активная первичная многофакторная профилактика позволяет достоверно снизить риск фатальных осложнений, что наиболее выражено при высоком и очень высоком сердечно-сосудистом риске по шкале SCORE. Вместе с тем следует отметить, что задача профилактической кардиологии состоит не только в том, чтобы правильно спрогнозировать риски для их последующей коррекции, но и снизить высокие уровни риска. Как показали результаты данного исследования, риск фатальных ССЗ на фоне первичной многофакторной профилактики действительно удалось существенно

Table 1. Comparative characteristics of the cohort of middle-aged men without IHD clinical signs according to the standardized screening data and people who have died over the past 10 years of IHD diagnosed postmortem

Таблица 1. Сравнительная характеристика когорты мужчин среднего возраста без клинических проявлений ИБС по данным стандартизованного скрининга и лиц, умерших за 10 лет, с посмертным диагнозом ИБС

| Characteristics<br>Характеристики                                                                  | Subjects without IHD at screening<br>Обследованные без ИБС на скрининге |                                          | p     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------|
|                                                                                                    | Total<br>Все                                                            | Deceased in 10 years<br>Умерли за 10 лет |       |
| Age (years) / Возраст (лет)                                                                        | 47.1±5.4                                                                | 52.0±2.0                                 | <0.05 |
| Education below secondary level (%) / Образование ниже среднего (%)                                | 31.1                                                                    | 67.4                                     | <0.05 |
| Arterial hypertension II-III (%) / АГ II-III степени (%)                                           | 27.8                                                                    | 53.1                                     | <0.05 |
| Total cholesterol ≥5 mmol/l (%) / Общий ХС ≥5 ммоль/л (%)                                          | 79.7                                                                    | 81.3                                     | ~0.05 |
| LDL-cholesterol (mmol/l) / ХС ЛНП (ммоль/л)                                                        | 3.9                                                                     | 4.3                                      | ~0.05 |
| Smoking / Курение                                                                                  | 47.5                                                                    | 62.5                                     | <0.05 |
| Frequent alcohol consumption / Частое потребление алкоголя                                         | 10.5                                                                    | 16.7                                     | ~0.05 |
| Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) / Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )                      | 25.6                                                                    | 25.8                                     | >0.05 |
| LDL – low density lipoprotein                                                                      |                                                                         |                                          |       |
| АГ – артериальная гипертензия, ХС – холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности |                                                                         |                                          |       |

fatal complications, which is the more evident at high and very high cardiovascular risk assessed by the SCORE chart. However, it should be noted that preventive cardiology must not only adequately predict risk for its further correction, but also reduce high levels of the risk. As the present study has shown, multifactor primary prevention has really succeeded in reducing fatal CVD risk. However, methods of prevention used in this research were mainly non-medical (with the exception of antihypertensive treatment). It would be rightful to suggest that more significant reduction in cardiovascular risk can be achieved by combination of these non-medical preventive measures with wider implementation of medical therapy aimed at primary prevention of diseases, especially in case of their subclinical manifestation and in high risk subjects [14,18,19].

**Correlation of multiple RF with extent of coronary atherosclerosis (according to autopsy reports of the patients who have died of IHD undiagnosed during life-time).** The analysis of correlation of solitary and multiple RF with atherosclerotic lesions and the extent of coronary atherosclerosis was performed on the grounds of pathomorphological studies of those who have died of IHD but had no clinical signs of this disease at a preventive examination.

The analysis has demonstrated significant distinctions in incidence of traditional RF between all people without IHD at screening and the deceased (among them with IHD as the cause of death n=96) (Table 1).

снизить. Однако, применявшиеся в данном исследовании технологии профилактики, показавшие свою эффективность, носили в основном немедикаментозный характер (кроме АГТ). Правомерно предположить, что при дополнении этих технологий более целевыми воздействиями, сочетающимися немедикаментозное профилактическое вмешательство и более широкое внедрение медикаментозной терапии в целях первичной профилактики заболеваний и их исходов, особенно, при субклинических проявлениях и высоком сердечно-сосудистом риске, может быть достигнуто более выраженное снижение риска, что обсуждается в литературе [14,18,19].

**Ассоциации множественных ФР со степенью анатомической выраженности коронарного атеросклероза (по данным аутопсии умерших от ИБС и не имевших этого диагноза прижизненно).** Анализ связи отдельных и множественных ФР с атеросклеротическими изменениями и выраженностью коронарного атеросклероза проведен по данным патоморфологических исследований умерших от ИБС и не имевших клинических проявлений этого заболеваний при профилактическом обследовании.

Анализ показал достоверные различия по частоте традиционных ФР между всеми лицами без ИБС на скрининге и умершими, из них с диагнозом ИБС, как причина смерти (n=96) (табл. 1).

Так, вероятность смерти от ИБС у лиц, не имевших этого диагноза при жизни, достоверно связана с возрастом, уровнем образования, артериальной гипертензией и курением. Смерть у этих лиц чаще наступала не только в более старших возрастах, при образовании ниже среднего, имеющих АГ и курящих, но и при нарушениях ли-

Thus, probability of death due to IHD undiagnosed during life-time significantly correlated with age, education level, arterial hypertension and smoking. Along with older age, lower than secondary level of education, arterial hypertension and smoking such factors as lipid metabolism disturbances (distinctions were close to significant) and excessive (and frequent) alcohol consumption increased mortality rates in such subjects.

It should be noted, that during follow-up a number of patients (13.3%) have developed clinical types of IHD, and in other words fatal outcome in people with RF could not be only related to RF and their combinations. However, it's important to emphasize, that this study was not only the first to follow up long-term prognosis with regard to fatal outcomes in people without IHD but with different RF combinations (which is important to confirm the relevance of multifactor primary prevention) but it has also studied pathomorphological basis of these outcomes with the description of the extent of atherosclerotic lesions in coronary arteries. Previous studies on correlation between RF and coronary atherosclerosis, as a rule, used coronary angiography data for this purpose [18,20]. We found no data in available literature about long-term prospective follow-up of a large cohort of people assessing association of RF detected at a preventive epidemiological examination with pathomorphological pattern of coronary atherosclerosis in the deceased.

This analysis was performed by autopsy protocols, in which the extent of coronary atherosclerosis was described in detail. Autopsy was carried out in 82.5% of the patients died of IHD, which testifies to reliability of data about this disease as a cause of death. A total of 130 autopsy protocols of those who have died of IHD were analyzed, the disease was not diagnosed during life-time in 65 of these people.

So, according to autopsy protocols of the deceased with IHD undiagnosed during life-time, obliterating (more than 70%) coronary atherosclerosis was revealed in 64.6% of the cases, 30.8% of the deceased had 50-70% stenosis of coronary arteries and in 4.6% of the deceased coronary arteries were stenosed by less than 50%. Coronary artery stenosis of multiple localization was detected in 91.7% of people with combination of 3 and more RF, in 89.6% - at presence of 2 RF and in 78.3% of those who had a singular RF, distinctions were insignificant ( $p>0.05$ ), however, there was a trend to greater extent of atherosclerotic lesions at RF combinations.

пидного обмена (различия близкие к достоверным) и склонности к чрезмерному (частому) употреблению алкоголя.

Следует подчеркнуть, что в процессе наблюдения у ряда пациентов (13,3%) наблюдалось развитие клинических форм ИБС, т.е. фатальный исход у лиц с ФР нельзя прямо связать только с наличием ФР и их сочетаниями. Тем не менее, представляется важным, что в данном исследовании впервые прослежен не только долгосрочный прогноз в отношении развития фатального исхода у лиц с разными сочетаниями ФР и не имевших ИБС, что важно для подтверждения и объективизации актуальности первичной многофакторной профилактики, но и изучена патоморфологическая основа этих исходов с описанием атеросклеротических поражений коронарных сосудов, их степени и распространенности. Проводившиеся ранее работы по изучению связи ФР с коронарным атеросклерозом, как правило, оценивали эту связь по данным коронароангиографии [18, 20]. В доступной литературе не встретилось отсылок к длительным проспективным наблюдениям большой когорты по ассоциации ФР, оцененных стандартизованными методами при профилактическом эпидемиологическом обследовании, с патоморфологической картиной атеросклеротических поражений коронарных сосудов у умерших.

Данный анализ проведен по протоколам вскрытий, в которых была подробно отражена выраженность коронарного атеросклероза. Вскрытие умерших от ИБС проводилось у 82,5%, что свидетельствует о достоверности данных о причинах смерти от этого заболевания. Проанализированы 130 протоколов вскрытия умерших от ИБС, в том числе 65 протоколов умерших, не имевших прижизненного диагноза ИБС.

Так, по данным аутопсии умерших от ИБС без прижизненного диагноза ИБС (на скрининге) стенозирующий (более 70%) атеросклероз коронарных артерий обнаружен в 64,6% случаев, у 30,8% умерших от ИБС сужение коронарных артерий составило 50-70%, только у 4,6% умерших атеросклеротическое сужение коронарных артерий было менее 50% просвета. Стеноз коронарных артерий множественной локализации выявлен у 91,7% при сочетании 3 и более ФР, у 89,6% – при наличии 2 ФР и у 78,3% – при единичных ФР, различия недостоверны ( $p>0,05$ ), хотя прослеживается тенденция в большей выраженности атеросклеротических поражений при сочетании ФР.

Детальный анализ причин смерти в изучаемой когорте лиц с ФР без ИБС по данным профилактического обследования показал, что в 52,3% смерть наступила от острой коронарной недостаточности (внезапно), в 46,2% – от инфаркта миокарда, в 1,5% – от хронической ИБС. У 35,4% умерших при аутопсии найдены рубцовые постинфарктные изменения миокарда, причем в

Detailed analysis of death causes in the examined cohort of people with RF and without diagnosis of IHD (according to preventive examination data) revealed that in 52.3% of the cases it was acute coronary insufficiency (sudden death), in 46.2% - myocardial infarction and in 1.5% - chronic IHD. Postinfarction cicatricial changes were found in 35.4% of the deceased at autopsy, at that in 15.4% (almost a half of the cases of cicatricial changes) 'silent' cicatrices were detected, which means that myocardial infarction was not diagnosed during the life-time. These data not only confirm the importance of timely, early IHD diagnosis and awareness of physicians about its risk factors detection and prevention but also testify to significance of development of health literacy in the patients at a high risk for IHD and sudden death, of first aid training for patients and on-time health encounter.

Combination of multiple RF is not only significant in regard to fatal outcomes prognosis but was also noted to determine their high probability in years to come. So, among people with RF who have died of IHD undiagnosed during life-time for all 10-year follow-up, during the first 5 years of follow-up mortality rate was 28.8% in people with 1-2 RF and 41.6% in those with 3 RF and more. At that obliterating atherosclerosis according to autopsy data was found in 53.4% of those with 1-2 RF and in 100% of those who had 3 or more RF.

These associations demonstrate prognostic value of RF in prediction of death risk from IHD. This is traditionally used in population-based prospective studies (observational or experimental prevention ones) and, at the present time, - within wide-scale preventive examinations in the process of periodic health examination of adult population [17].

**Effects of long-term IHD multifactor primary prevention** on CVD mortality was only demonstrated in the long-term follow-up of 10 years and more [6], it was more evident at multiple RF. Thus, the people with 3 RF and more of the group of active prevention decreased CVD mortality rate by 55.3% as compared to the routine follow-up group, those with 2 RF – by 40%. At that in a long-term perspective combination of 3 RF and more increased all-cause mortality by 5 times, risk of CVD death – by 6 times, myocardial infarction risk – by 8 times and risk of stroke – by 10 times as compared to the absence of RF. Multifactor prevention confirmed importance and actuality of high risk strategy in reducing risk not only of CVD death but also of all-cause mortality.

15,4% (или почти в половине случаев рубцовых изменений) обнаружены «немые» рубцы, т.е., перенесенный инфаркт миокарда при жизни не был диагностирован. Отмеченные наблюдения подтверждают важность не только своевременной ранней диагностики ИБС и врачебной настороженности по выявлению риска ее развития и профилактики, но и свидетельствуют о важности формирования медицинской грамотности пациентов с высоким риском ИБС и внезапной смерти, обучения пациентов методам доврачебной помощи при острых ситуациях и своевременному обращению за врачебной помощью.

Отмечено, что сочетание множественных ФР не только высоко значимо в отношении прогноза фатальных исходов, но и определяет высокую вероятность их возникновения в ближайшие годы. Так, из числа лиц с ФР без диагноза ИБС, умерших от этого заболевания за все 10 лет наблюдения, в первые 5 лет среди лиц, имевших 1-2 ФР, умерли 28,8%, имевших 3 ФР и более – 41,6%, причем у лиц, умерших от ИБС в первые 5 лет и имевших 1-2 ФР, стенозирующий атеросклероз выявлен на аутопсии у 53,4%, а у имевших 3 ФР и более – у 100%.

Полученные ассоциации позволяют продемонстрировать прогностическую значимость ФР в отношении риска смерти от ИБС, что традиционно применяется в популяционных проспективных исследованиях (наблюдательных или экспериментальных профилактических), а в настоящее время – и в рамках массовых профилактических обследований населения в ходе диспансеризации взрослого населения [17].

**Эффективность долгосрочной первичной многофакторной профилактики ИБС** в отношении смертности от ССЗ была отмечена только при продолжительном наблюдении, длительностью 10 лет и более [6], и была наиболее выражена при множественных ФР. Так, в группе активной профилактики по сравнению с общепринятым наблюдением у лиц с 3 ФР и более наблюдалось снижение смертности от ССЗ на 55,3%, при 2 ФР – на 40%. Причем в долгосрочной перспективе наличие 3 ФР и более по сравнению с их отсутствием увеличивало риск смерти от всех причин в 5 раз, риск смерти от ССЗ – в 6 раз, риск инфаркта миокарда – в 8 раз, риск инсульта – в 10 раз. Профилактическое многофакторное вмешательство подтвердило важность, приоритетность и реалистичность стратегии высокого риска в снижении риска смерти не только от ССЗ, но и от всех причин.

Таким образом, как уже указывалось ранее, в программе многофакторной профилактики доказана непосредственная и отдаленная эффективность активного многофакторного профилактического вмешательства в отношении достоверного снижения суммарного СС риска. Получено научное подтверждение концепции о ФР ССЗ и важность стра-

So, as mentioned before, the program of multifactor prevention has proved direct and long-term efficacy of active multifactor preventive measures in respect of significant reduction of total cardiovascular risk. Scientific confirmation of cardiovascular RF conception has been received, along with the importance of stratification of population based on risk levels for personalization of preventive measures. This is already being implemented in the periodic health examination of adult population [17].

## Conclusion

Thus, the study has proved validity and actuality of multifactor conception of atherosclerosis-mediated CVD as the basis for development of effective strategy of these diseases prevention, including one in primary medical care settings. Data received in long-term prospective follow-up and under preventive measures make the basis for such conclusions. Preventive measures as compared to routine medical follow-up allowed significantly to decrease levels of the major risk factors and to reduce total CVD risk by 38.1%. Implementation of high risk strategy into practice of primary medical care within the framework of periodic health examination of adult population is well-timed and important; estimation of the total cardiovascular risk is included in routine practice for development of personalized preventive programs. Comparative analysis of actual realization of cardiovascular risk assessed by the SCORE chart has demonstrated that in the middle-aged men population predicted 10-year cardiovascular risk can already be implemented in the first 5 years in the absence of preventive measures and that actual 10-year death risk in men of middle age exceeds expected one. Active primary IHD prevention allows to reduce death risk at initial high cardiovascular risk (5-9% by the SCORE chart) by 36.9% and at initial very high risk ( $\geq 10\%$  by the SCORE chart) – by 43.4%. We have demonstrated the correlation of conventional risk factors (behavioral, biological) and their combinations with the extent of coronary atherosclerosis based on the data obtained from the autopsy reports of people who have died of IHD undiagnosed during life-time (according to screening data): obliterating coronary atherosclerosis (stenosis  $>70\%$ ) was revealed in 64.6%, 50-70% stenosis – in 30.8% of the cases. At that a trend was noted: coronary arteries stenosis of multiple localization was more frequent in people with combination of 3 and more RF than in those with solitary RF.

тификации популяции по уровням риска для индивидуализации профилактических мер, что уже внедряется в диспансеризацию взрослого населения в настоящее время [17].

## Заключение

Таким образом, проведенное исследование подтвердило правомерность и актуальность многофакторной концепции ССЗ, обусловленных атеросклерозом, как основы формирования эффективной стратегии профилактики этих заболеваний, в том числе и в учреждениях первичной медико-санитарной помощи. Основанием для полученных заключений служат данные, полученные в ходе длительного проспективного наблюдения и профилактического вмешательства. По сравнению с обычным медицинским наблюдением, профилактическое вмешательство позволило достоверно снизить уровни основных факторов риска и снизить суммарный риск смерти от ССЗ на 38,1%. Тактика внедрения стратегии высокого риска в практику первичного звена здравоохранения в рамках диспансеризации взрослого населения является актуальной и своевременной – оценка суммарного сердечно-сосудистого риска включена в рутинную практику для формирования индивидуальных профилактических программ. Сравнительный анализ фактической реализации суммарного сердечно-сосудистого риска, оцененного по шкале SCORE, показал, что в мужской популяции среднего возраста фактически прогнозируемый на 10 лет сердечно-сосудистый риск без профилактического вмешательства может быть количественно реализован уже в первые 5 лет, а фактический 10-летний риск смерти мужчин среднего возраста превышает расчетный риск. Активная первичная профилактика ИБС позволяет снизить риск при исходно высоком риске (5-9% по шкале SCORE) на 36,9%, очень высоком ( $\geq 10\%$ ) – на 43,4%. Показана связь традиционных факторов риска (поведенческих, биологических) и их сочетаний с выраженностью коронарного атеросклероза по данным аутопсии умерших от ИБС без этого диагноза при жизни (по данным скрининга): в 64,6% обнаружен стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (более 70%), у 30,8% сужение коронарных артерий составило 50-70%, причем, отмечена тенденция: стеноз коронарных артерий множественной локализации чаще встречается при сочетании 3 и более ФР, чем при единичных ФР.

## Acknowledgements

The author expresses his gratitude to the large team of scientists and physicians practical public health involved in long-term scientific and practical study "Multifactor prevention of coronary heart disease", the results of which are used in writing the article.

**Disclosures.** Author have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper

## Благодарности

Автор выражает искреннюю благодарность большому коллективу научных сотрудников и врачей практического здравоохранения, принимавших участие в выполнении многолетнего научно-практического исследования «Многофакторная профилактика ишемической болезни сердца», результаты которого использованы при написании статьи.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## References / Литература

- European Cardiovascular Disease Statistics 2012. Available at: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>. Date of access 05.12.2013
- Early die. The high level of morbidity and premature mortality from non-communicable diseases and injuries in the Russian Federation and their solutions. Moscow: Alex; 2006. Russian (Пано умирать. Проблемы высокого уровня заболеваемости и преждевременной смертности от неинфекционных заболеваний и травм в Российской Федерации и пути их решения. Москва: Алекс; 2006).
- The Demographic annual of Russia. Moscow: Rosstat; 2010. Russian (Демографический ежегодник России, 2010. М.: Росстат; 2010).
- Shalnova SA, Deev AD. Trends of mortality rates in Russia in the early XXI century (according to official statistics data). Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10 (6): 5–10. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики). Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2011; 10 (6): 5–10).
- Shalnova SA, Konradi AO, Karpov YA, et al. Estimation of cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions—participants of the "Cardiovascular diseases epidemiology in Russian Regions" trial. Russian Cardiology Journal 2012; 97(5): 6–11. Russian (Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Российский Кардиологический Журнал 2012; 97(5): 6–11).
- Kalinina A.M. Scientific evidences in prevention of cardiovascular diseases in public health practice. Cardiovascular Therapy and Prevention 2010; 9 (1): 14–20. Russian (Калинина А.М. Научные доказательные факты профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в практическом здравоохранении. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2010; 9(1): 14–20).
- Kontsevaya A., Kalinina A., Oganov R. Economic Burden of Cardiovascular Diseases in the Russian Federation. Value in Health Regional Issues 2013; 2: 199–204.
- Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. Cardiovascular survey methods (Second Edition). Monograph Series No. 56. Geneva: WHO; 1982.
- Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. Clinical Epidemiology. Clinical Epidemiology, The Essentials (3rd ed.). Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
- Shalnova SA, Kalinina AM, Deev AD, Pustelenin AV. Russian expert system ORISKON - Assessment of risk for main non-infectious diseases. Cardiovascular Therapy and Prevention 2013; 12(4): 51–5. Russian (Шальнова С.А., Калинина А.М., Деев А.Д., Пустеленин А.В. Российская экспертная система ОРИСКОН – Оценка РИСКА Основных Неинфекционных заболеваний. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2013; 12(4): 51–5).
- Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. JAMA 1982;248(12):1465–77.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al.; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003;24: 987–1003.
- Boytsov SA, Kukharchuk VV, Karpov IA, et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor of cardiovascular events Cardiovascular Therapy and Prevention 2012; 11 (3): 82–6. Russian (Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А., и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2012; 11 (3): 82–6).
- Urazalina SZH, Boytsov SA, Balakhonova TV, et al. Trends in the risk factors and signs of subclinical atherosclerosis in at-low-to-moderate-risk subjects by the SCORE scale at different medical management tactics: two-year follow-up results. Ter Arkhiv 2012; (9): 58–64. Russian (Уразалина С.Ж., Бойцов С.А., Балахонова Т.В., и др. Динамика факторов риска и признаков субклинического атеросклероза у лиц с низким и умеренным риском по шкале SCORE при различной врачебной тактике ведения: итоги двухлетнего наблюдения. Тер Архив 2012; (9): 58–64).
- Kalinina AM, Chazova LV. Multivariate approach to the prevention of ischemic heart disease in population (a guide for doctors). Moscow: SSRC PM; 1993. Russian (Калинина А.М., Чазова Л.В. Многофакторный подход к профилактике ишемической болезни сердца среди населения (руководство для врачей). М.: ГНИЦ ПМ; 1993).
- Kalinina AM, Chazova LV. Influence of multifactor prevention of cardiovascular diseases on the life prognosis. Ter Arkhiv 1998;70(3):8–12. Russian (Калинина А.М., Чазова Л.В. Влияние многофакторной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний на прогноз жизни. Тер Архив 1998;70(3):8–12). Order of Ministry of Health of the Russian Federation from 03.12.12 № 1006n. In Russian.
- Available at <http://mpmo.ru/content/2013/01/Prikaz-N%1006n-ot-03.12.2012-g.pdf>. Accessed by 05.12.2013. Russian (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 03.12.2012 №1006н). Доступно на: <http://mpmo.ru/content/2013/01/Prikaz-N%1006n-ot-03.12.2012-g.pdf>. Дата доступа 05.12.2013.
- Pavlunina TO, Shuvalova YA, Kaminny VI, et al. Correlation of classical cardiovascular risk factors and inflammatory factors levels with severity of coronary atherosclerosis. Modern Problems of Science and Education 2012; (6): 1–8. Russian (Павлунина Т.О., Шувалова Ю.А., Каминный В.И., и др. Ассоциация классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и факторов воспаления с тяжестью коронарного атеросклероза. Современные Проблемы Науки и Образования 2012; (6): 1–8).
- Toth PP. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. International Journal of Clinical Practice 2008; 62 (8): 1246–54.
- Momiyama Y, Ohmori R, Fayad Zahi A. et al. Associations between serum lipoprotein(a) levels and the severity of coronary and aortic atherosclerosis. Atherosclerosis 2012; 222: 241–4.

Received / Поступила: 12.11.2013

Accepted / Принята в печать: 06.12.2013