

К обоснованию системного подхода в превенции внезапной сердечной смерти как возможного пути решения проблемы сверхсмертности в России (обзор литературы)

Часть II. Некоторые недостатки существующих систем профилактики сердечно-сосудистой смертности и возможные пути их преодоления

Димов А. С., Максимов Н. И.

Ижевская государственная медицинская академия. Ижевск, Россия

Использование фармакотерапии в профилактике — это исправление последствий (патологии), а не предупреждение причин. Число факторов риска (ФР) велико и непрерывно увеличивается. Это не позволяет эффективно ими пользоваться на практике. Применение ограниченного числа (7–9) основных ФР имеет большие погрешности. Причинность — это единство многообразия ФР индивидуальное в каждом случае. Установление причинности с применением математического моделирования обеспечивает надежный прогноз кардиальной патологии.

Ключевые слова: факторы риска, рискометрия, прогноз, причинность, смертность, медикаментозная профилактика, математическое моделирование.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (6): 34–40

Поступила 13/01–2012

Принята к публикации 13/11–2013

Justification of a systemic approach in the sudden cardiac death prevention: a possible solution to the problem of excessive mortality in Russia (literature review)
Part II. Some limitations of the existing systems of cardiovascular mortality prevention and their potential solutions

Dimov A. S., Maksimov N. I.

Izhevsk State Medical Academy. Izhevsk, Russia

The use of pharmacotherapy in prevention is aimed at the correction of already existing consequences (pathology), rather than the prevention of causes. The number of multiple known risk factors (RFs) is steadily increasing, which limits their effective control in the real-world practice. On the other hand, focusing only on a limited number of RFs (7–9) leaves plenty of room for error. Causality is a unity of multiple RFs, unique in each individual case.

Determining causality with the use of mathematical modelling can facilitate a more reliable prognostic assessment in cardiovascular disease.

Key words: risk factors, riskometry, prognosis, causality, mortality, pharmacological prevention, mathematical modelling.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (6): 34–40

Информация о предыдущей публикации:

Димов А. С., Максимов Н. И.

К обоснованию системного подхода в превенции внезапной сердечной смерти как возможного пути решения проблемы сверхсмертности в России (обзор литературы).

Часть I. Кардиоваскулярные аспекты сверхсмертности в России: анализ ситуации и возможности профилактики.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013, № 2, с. 98–104;

<http://roscardio.ru/ru/archive-ctp/item/237-cardiovascular-therapy-and-prevention-2013-132.html>

Некоторые наиболее существенные недостатки существующих систем профилактики сердечно-сосудистой смертности

Об организации дела. В настоящее время проблема заключается в разрушенных системах поиска и наблюдения за больными сердечно-сосудистыми заболеваниями

(ССЗ) в первичном звене здравоохранения Российской Федерации (РФ) [1] и откровенном свертывании профилактики [2]; она не финансируется [3]. Первичное звено в структуре здравоохранения страны составляет 20–25%, а в западных странах — 40–45% [4]. Врачи общей практики в РФ в 2005г составляли 0,34 на 10 тыс. населения,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (3412) 52–62–01; факс (3412) 65–81–67

e-mail: dimov1940@yandex.ru

[Димов А. С.* — профессор кафедры госпитальной терапии, Максимов Н. И. — зав. кафедрой госпитальной терапии].

а в Европейском Союзе (ЕС) — 6,5 [5]. Результаты международных исследований указывают на наличие четкой связи между уровнем развития системы первичной медицинской помощи в стране и такими показателями здоровья населения, как смертность и преждевременная смертность от всех причин [6]. При этом абсурдна ситуация выраженной несопоставимости масштабов распространенности ССЗ и количества кардиологов (всего 1,46%) или 9997 физических лиц от всех врачей РФ [7]. Это заранее обрекает население на недоступность специализированной помощи, что нашло отражение в соответствующих исследованиях [8].

О вторичной (медикаментозной) профилактике. Ее необходимость для снижения смертности несомненна и, например, демонстрируется прямой зависимостью между снижением артериального давления (АД) в среднем на 5–7,5–10 мм рт. ст. и снижением риска мозгового инсульта (МИ), соответственно, на 34–46–56%, а ишемической болезни сердца (ИБС) — на 21–29–37% случаев [9]. У больных ССЗ частота сердечно-сосудистых событий (ССС) в 5–7 раз выше, чем у здоровых, а ежедневный прием 7 лекарственных препаратов, в т.ч. статинов, антигипертензивных препаратов (АГП), диуретика (Д), β -адреноблокатора (β -АБ), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и др., может снизить рецидив ССЗ на 88% [10]. Существенный недостаток медикаментозной профилактики заключается в необходимости тотального внедрения и многолетнего (например, по статинам, АГП и антиишемическим препаратам — пожизненно) применения указанной фармакотерапии для достаточно большого массива населения, например, при ИБС — 6–10%. Обеспечение профилактики в таких масштабах, контроль за ее реализацией у каждого больного — сложная клинко-организационная задача, связанная напрямую с финансовыми возможностями больного и/или государства и иных препятствий. Даже существующие ограниченные, чаще демонстрационные и краткосрочные, широкие медицинские первичные и вторичные профилактические мероприятия трудоемки и не всегда эффективны [10–11]. Качество такой профилактики и доступность ее не вселяет надежд на ее реализацию, т.к. даже при имеющихся достижениях в США показатели контроля над главными факторами риска (ФР) ССЗ оказались неудовлетворительными [10]. При этом в целом фармакотерапевтическое направление оказалось неэффективным у 30–60% больных [12]. Анализ причин снижения смертности за рубежом показал, что вклад от изменения образа жизни и уменьшения роли ФР составляет 44–60%, а от лечения — 23–47% [13].

О деонтологическом аспекте. Теоретическое понимание врачами значимости деонтологии, на практике проявляется пренебрежением к ней. Недооценка роли центрального явления деонтологии, а именно, согласия (взаимопонимания) врача и больного, оказалось важнейшим препятствием. Иными словами, совершенно не учитывается личностная сторона пациентов, их социальный-психологический статус, установки и мотивы поведения, в частности, в отношении своего здоровья. Это приводит к низкой приверженности и эффективности лечебных мероприятий. Несмотря на 10-летнюю реализацию государственной программы по артериальной гипертензии (АГ), охват составляет 50%, постоянно лечились — 27% женщин и 18% мужчин, а цель была достигнута

только у 15% респондентов. Эффективность лечения повышается только после перенесенного ССС, т.е. когда возникнут осложнения [14]. Если в США 70% населения знают и контролируют свой уровень холестерина (ХС) крови, то в РФ интерес к нему появляется после возникновения ССЗ [15]. По-видимому, способствовать мотивации у больных могут только непосредственные “угрозы” личного плана. В этом отношении позитивно персональное прогнозирование при ССЗ. Оно, по принципу обратной связи, у части больных осознанно (часто подсознательно) создает психологический настрой на преодоление угроз здоровью, так называемый “эффект Эдипа”, что, в определенной мере, может дисциплинировать пациента в плане профилактики ССС [16].

О современных высоких технологиях диагностики преморбидных состояний. Политика повсеместного внедрения высоких технологий необходима однако она, как таковая, не способна упреждать внезапную сердечную смерть (ВСС). Инструментальные методы исследования: суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), стрессЭхоКГ, радионуклидная вентрикулография (РНВГ), позитронно-эмиссионная (ПЭТ), магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная томография (КТ) и др., при высокой степени чувствительности и специфичности, по разным источникам от 50% до 90% (и 100% при фармакологических стрессЭхоКГ) в основном выполняют диагностическую и/или верифицирующую роль [17]. Они информативны, но являются дорогостоящими и избыточными при обследовании практически здоровых или лиц без жалоб. Правильнее определять вероятность болезни на основании симптоматики, пола и ФР, а дополнительную информацию с дозированной физической нагрузкой (ДФН) следует использовать только для подтверждения диагноза [17].

Заключение. В целом, односторонний подход только в совершенствовании диагностических и лечебных мероприятий, в т.ч. в первичном звене здравоохранения, явно недостаточен. Выход из “пассивного” наблюдения и преимущественно “технической” регистрации нарастающих неблагоприятных эпидемиологической и демографической ситуаций видится в “активном” прогнозировании событий для наиболее “опасной” в плане смертности когорты пациентов.

О существующих системах прогноза смертности и их эффективности

О системе ФР. Концепция ФР, разработанная с 60-х годов прошлого века, стала научной основой профилактики ССЗ. Установлено, что в мире причиной смерти является АГ у 7,1, курение — у 4,9, повышенный уровень холестерина (ХС) — у 4,4, избыточная масса тела (ИзМТ) — у 2,6 млн. человек [11]. Но оправдались ли надежды с внедрением в практику концепции? [18]

Следует выделить два блока ФР ССЗ. Это ФР, имеющие преимущественно этиологическое и, следовательно, прогностическое значение в плане нозологии, и остальные (уже при наличии патологии), отражающие различные перспективы патогенеза (осложнения, исходы), включая маркеры активности и т.д., к которым следует отнести, например, фактор некроза опухоли (ФНО α), уровни дислипидемии (ДЛП), С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и др.

Полученные многочисленные данные рискметрии располагают хорошими предпосылками для прогнозиро-

вания атеросклеротического процесса и смертности от него. Напомним, что в РФ в возрасте ≥ 65 лет происходят 85% смертей в большинстве своем от ССЗ; уязвимость мужчин в плане ИБС определяется в 2–3 раза, а для инсульта в 1,25 выше, чем для женщин; фактор наследственности, при наличии ССЗ у ближайшего родственника < 55 у мужчин и < 65 лет у женщин, повышает риск раннего развития ССЗ в 3 раза, если возраст родственников < 45 лет — в 6 раз; наличие сахарного диабета (СД) увеличивает риск смерти у больных ИБС в 3–4 раза; повышение АД (у лиц > 50 лет) на каждые 10–20 мм рт.ст. увеличивает риск смерти от ССС в 2 раза; психосоциальный стресс (наличие депрессии) способствует росту риска ишемических инсультов (МИ) более чем в 2 раза [19]. Таким же образом можно оценить вклад ожирения (Ож), в т.ч. абдоминального (АО), и других ФР. Если анализировать трудоспособный возраст, то смертность у мужчин оказывается в 4,7 раза выше, чем у женщин, а от ИБС — в 7,1, от инфаркта миокарда (ИМ) — в 9,2, от МИ — в 3,2 раза [15].

Следует указать на два недостатка концепции ФР. Во-первых, их количество, которое будет непрерывно расти. В настоящее время по данным ВОЗ их уже > 300 [20]. Хотя это, возможно, и повышает интерес к проблеме, но уводит от истинного понимания этиологии заболеваний. *“Очевидно, что никакой перечень факторов не создает теории, т.е. биологического обоснования явлений, не раскрывает самых связей причин и следствий, тем более сущности явлений”* [21]. Во-вторых, все это мало учитывается в профилактических мероприятиях в плане смертности.

На сегодня позитивно то, что сформулирована ключевая идея профилактики, заключающейся не столько в оценке позиций тех или иных отдельных ФР, сколько в оценке общего сердечно-сосудистого риска (ССР) [22]. Об этом И.В. Давыдовский предупреждал еще 50 лет назад. Он писал, что: *“... в сложных биологических явлениях... один единственный фактор никогда не может быть всей причиной; он лишь необходимая часть причины, к тому же не всегда важнейшая”* [21]. Своевременная оценка комплекса ФР ИБС считается основой профилактики ее осложнений. Сочетание 8 ФР: АГ, гиперхолестеринемии (ГХС), гипертриглицеридемии (ГТГ), психоэмоционального напряжения, неправильного питания, Ож, СД и злоупотребления алкоголем ассоциируются с развитием ИБС. Она определялась у мужчин и женщин: при 4 ФР — у 37,4% и 31,1%; при 5 ФР — у 33,1 и 39,5%; при 6 ФР — у 29,5 и 15,3%; при 7 ФР — у 17% мужчин, соответственно [23].

Об оценке общего ССР и прогнозе смертности. В Национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике [22] показаны многие положительные стороны системы SCORE. Не умаляя ее практической эффективности, будет справедливо видеть границы ее возможностей для предупреждения смерти от ССЗ, в т.ч. ВСС.

Диапазон свершения события в пределах 10 лет, казалось бы, весьма определенный, в реальной жизни конкретного больного оказывается достаточно “успокоительным”, тем более что речь идет, в большинстве случаев, о пациентах старше пенсионного возраста.

Указание системы только в виде относительного суммарного ССР представляется достаточно абстрактным аргументом и психологически трудно воспринимается пациентом.

Общепринятые системы расчета ССР, в частности шкала SCORE, предполагают оценку ограниченного числа традиционных ФР и не дают возможности с высокой точностью рассчитывать индивидуальный риск [24].

Точность системы имеет большую (до 2–3 раз) погрешность в прогнозе скрытых (субклинических) форм атеросклероза. У 600 лиц 35–65 лет без СД и заболеваний, связанных с атеросклерозом, после уточнения диагноза методом выявления атеросклеротических бляшек (АБ), был изменен статус пациентов, и, соответственно, изменилось их число в группах: “низкого риска” с 73,8% на 35,5%; “среднего риска” с 14,5% на 33,5% и “высокого риска” с 11,7% на 30,8% [25].

Неудовлетворенность шкалами риска ССЗ особенно велика при асимптомной и нестабильной, хотя и гемодинамически незначимой АБ [26], поскольку острый коронарный синдром (ОКС) в большинстве случаев развивается в местах гемодинамически незначимых стенозов коронарных артерий (КА) [24].

Заключение. Система SCORE, как и другие системы стратификации риска, дают приближенную вероятность развития ИБС, а в отношении молодого возраста ни одна из них не применима [27]. Аргументация к весьма определенному исходу (смерти) представляется отдаленной и не всегда убедительной для понимания пациентом его дальнейшей судьбы. В итоге, следует указать, что в целом, как оказалось на практике, основные ФР АГ и атеросклероза только в 50% случаях объясняют развитие заболевания [28].

О системе щадящего и доступного контроля в управлении процессом профилактики ИБС с использованием математического моделирования

Анализ кардиологической тематики в ведущих клинических журналах показывает очень ограниченное использование современных информационных технологий, в т.ч. в особенности, в прогнозе ССС. Предложенные способы в большинстве случаев касаются уже существующих острых форм ИБС и их исходов, и, самое главное, в них используются показатели сложных лабораторно-инструментальных исследований, вплоть до коронароангиографии (КАГ) и определения ангиотензина-I (АТ I). Но они неприемлемы для массового применения в популяции.

Оценка значимости ФР (при приближении их числа к бесконечности) невозможна без математического обеспечения и современных информационных технологий. Если использовать только 8 параметров по [23] и только их наличие или отсутствие, не учитывая их различную величину, а также наследственность и пол, то по законам математики (формула факториал) возникают 3 628 800 вариантов их сочетаний, которые могут, с той или иной степенью вероятности, стать причиной развития ИБС. Осмыслить это врачу невозможно. При получении индивидуального прогноза возникает дилемма: либо он результат иррационального (интуитивного) субъективного способа, либо он итог математического моделирования. На математическом моделировании разработаны ряд способов прогноза, имеющих сравнимые с инструментальными методами высокие индексы чувствительности и специфичности. Как итог математического моделирования они представляют собой формулы, в которые вносятся показатели отражающие, как правило, клинические параметры, что предполагает их доступность, экономич-

ность и, следовательно, шадящий характер, а также защищенность прогноза от субъективизма врача.

Прежде всего, исходя из того, что АГ является наиболее частым (83,4%) [29] и самым существенным ФР в развитии ИБС логично первоначально провести скрининг по выявлению АГ у здоровых лиц. Среди 7243 лиц трудоспособного возраста, считавших себя практически здоровыми, были найдены субклинические формы АГ у 31,6% обследованных [30].

В этом плане будет полезен “Способ прогноза у практически здоровых лиц возникновения артериальной гипертонии” [31]. В его основе лежит получение исключительно анамнестических данных в количестве 31 параметра. Они градуированы в баллах от 1 до 5 в зависимости от их выраженности (интенсивности), где минимальным баллом оцениваются нормальные, а максимальным — крайне отрицательные (патологические) значения или иные показатели. В последующем они вносятся в математическую формулу. Способ имеет чувствительность в 85,3% и специфичность в 92,8% случаях.

При установлении такой вероятности у здоровых лиц (без жалоб и проявлений повышенного АД), имеется возможность объективизировать это заключение, применив инструментальный “Способ прогнозирования гипертонической болезни” [32], в котором с помощью велоэргометрической пробы (ВЭМ-теста) обнаруживают скрытую гипертоническую реакцию организма. Суть способа заключается в том, что в ходе ДФН у лиц, предрасположенных к АГ, фиксируется повышенная скорость прироста систолического АД (САД). Чувствительность способа составляет 93,1% у мужчин и 88,5% у женщин.

В настоящее время предложена функциональная проба (создание острой гипоксии) для выявления латентной АГ [33], которая имеет лучшие показатели по чувствительности (97,9%) и специфичности (94,7%).

Исходя из рекомендаций ВНОК, важно также помнить, что ИБС в 50% случаев дебютирует стабильной стенокардией (СтСт), и, в то же время, в популяции в 50–60% случаев СтСт остается не распознанной [34]. Поэтому целесообразно, как в целом в популяции трудоспособных лиц, так среди лиц, склонных к развитию АГ, определить пациентов с доклинической (без жалоб) ИБС. Для этого существует “Способ диагностики у практически здоровых лиц доклинических стадий ишемической болезни сердца” [35], основанный на 14 анамнестических параметрах. Чувствительность способа 92,5% и специфичность 99,3%. В этом отношении трудно конкурировать предлагаемому новому методу анализа риска ИБС с использованием геномных и компьютерных технологий [36] ввиду дороговизны и трудоемкости генетических исследований и сравнительно низкой чувствительности — 70–75%.

С целью объективизации и верификации полученного заключения о скрытой ИБС можно использовать дополнительный метод с применением ВЭМ-пробы — “Способ диагностики ранних стадий ишемической болезни сердца” [37]. Указанный способ позволяет выявлять скрытую (без клинических проявлений) ИБС даже в случае отсутствия “ишемической реакции” на ЭКГ при ВЭМ-тесте. Метод имеет чувствительность 93,7% и специфичность 96,8%. Он чаще доступен для применения у лиц трудоспособного возраста.

Поскольку максимальное количество невыявленных случаев острой ИБС, преимущественно фатальных, реги-

стрируется у мужчин в возрасте 50–79 лет, у женщин — 60–89 лет [38], то именно этот контингент требует наибольшего внимания в плане прогноза ВСС. Но для этой популяции затруднительно применение ВЭМ-теста, и, безусловно, доступны методы, основанные исключительно на анамнестических параметрах (см. ниже).

Необходимость прогноза возникновения ИБС, в т.ч. ИМ, у здоровых лиц диктуется тем, как указывалось выше, что причиной внезапной коронарной смерти в 77,2% случаев является острый ИМ [39].

Для профилактики этих ситуаций, есть возможность диагностики субклинического варианта ИМ или его прогноза у практически здоровых лиц мужского пола, без клиники ИБС, с использованием исключительно анамнестических данных — “Способ диагностики субклинического инфаркта миокарда у лиц мужского пола” [40]. Способ имеет чувствительность 95,3% и специфичность 99,3%.

По данным статистики, летальный исход от ИМ происходит на догоспитальном этапе (на рабочем месте, на улице и т.д.) в 34–54,3% случаях [39, 41]. По уточненным данным, все острые формы ИБС заканчиваются догоспитальной летальностью у 87,98% мужчин и у 76,68% женщин [38].

Для предупреждения подобных ситуаций следует воспользоваться способом, позволяющим предполагать возможность развития ИМ, либо показать приверженность к нему или даже утверждать, что он был перенесен без развития клинической картины. Для этого у пациентов, имеющих ИБС в виде СтСт, либо даже в виде скрытого варианта ИБС, рекомендуется применить “Способ диагностики субклинического инфаркта миокарда у лиц с ишемической болезнью сердца” [42]. Он основан также на исключительно анамнестических данных и имеет чувствительность 89,4% и специфичность 90,8%.

В той выборке больных, где диагноз СтСт установлен указанными выше или иными способами, т.е. имеет место изолированный вариант СтСт, без осложнений и/или иной коморбидной патологии, часто снижается активность наблюдения за больными, в особенности при низких функциональных классах. Однако, хотя СтСт и считается самой благоприятной формой ИБС, но по данным зарубежных источников, смертность от нее составляет ~2%, а риск нефатального ИМ — 3% [43].

СтСт имеет полипотентный характер в своем развитии, и прогнозирование помогает в определении перспективы в том или ином направлении, а именно: возможность прогрессирования до возникновения ИМ, либо возможность развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), либо АГ.

В первом случае предлагается способ прогноза развития ИМ, либо подтверждения перенесенного ИМ в прошлом, и заключается в определении избранных анамнестических и ЭхоКГ данных [44]. Способ имеет чувствительность — 100% и специфичность — 81,5%.

Во втором случае используют метод прогноза возникновения ХСН у больных СтСт [45]. Это объясняется результатами Фремингемского исследования, которые показали, что риск ВСС при ХСН был увеличен в 6–9 раз [46]. Способ заключается в определении АД и ряда избранных показателей рентгенологического, ЭхоКГ, ВЭМ, анамнестического, в т.ч. элементов социально-гигиенического и психологического плана, исследований и обла-

дает чувствительностью 97,9% и специфичностью — 100%.

Известно, что АГ является одним из наиболее частых (83,4%) и важных ФР в развитии ИБС [29]. ИМ у пациентов с ИБС наступает тем быстрее, чем “монотоннее” у него суточный ритм АД [29]. В значительной степени определяет фатальность этого заболевания и безболевого ишемия миокарда, которая встречается у 58% больных АГ [47]. Таким образом, оправдывается прогнозирование развития АГ у больных изолированной СтСт. Метод [48] заключается также в определении избранных анамнестических факторов, определении некоторые антропометрических, морфофункциональных показателей по данным ЭхоКГ и КАГ и обладает чувствительностью 95,8% и специфичностью 87,5%.

Согласно Национальным рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр, 2009) распространенность ХСН в Европейской части РФ составляет 7% и основной ее причиной является АГ — 88% [49]. Это создает необходимость прогнозировать ту группу лиц с АГ, которые уже могут иметь скрытые (доклинические) стадии ХСН. В этом плане предложен “Способ диагностики бессимптомной сердечной недостаточности у больных с артериальной гипертензией” [50].

Заключение. Можно предвидеть возражения консервативного порядка в отношении заполнения соответствующих анкет (протоколов) и занесения этих материалов в компьютерную базу данных в связи с существующей загруженностью врача. Но, во-первых, технология процесса такова, что расчеты по формулам вполне доступны для среднего медицинского персонала и, во-вторых, использование компьютеров на 2–3 порядка дешевле, неже-

ли прочей диагностической аппаратуры. Наконец, следует понять, что информатизация в медицине должна быть не только для складирования данных, но и для решения повседневных лечебно-диагностических задач.

Заключение

В настоящем обзоре (в связи с ограниченностью формата статьи) указаны далеко не все недостатки и достижения в выявлении преморбидных состояний ССЗ или их прогноза с целью профилактики сверхсмертности. Задача состояла в том, чтобы обозначить проблему и попытаться сформулировать системный подход к ней, что не исключает применения иных методов прогноза.

Число ФР велико и постоянно увеличивается. Это не позволяет эффективно ими пользоваться на практике. Применение ограниченного числа (7–9) основных ФР имеет большие погрешности, и лишь в половине случаев объясняет развитие атеросклероза и АГ. Причинность — это единство многообразия ФР, индивидуальное в каждом случае. Установление причинности с применением математического моделирования обеспечивает надежный прогноз ССЗ.

Следует помнить, что проблема много шире чисто медицинских, сердечно-сосудистых аспектов. Мнение А.Л. Мясникова о понимании причин этой глобальной проблемы века выглядит в настоящее время очень актуальным. Его философски пронизательная и очень смелая для тех времен позиция сегодня только подтверждается: “Профилактика атеросклероза трудна. Развитие болезни во многом зависит от социальных условий..., поэтому только общее их преобразование может остановить распространение атеросклероза” [51].

Литература

1. Potapov AI. Only healthy Russia can become strong. Health Care of the Russ Feder. 2009; 2: 3–7. Russian (Потапов А.И. Только здоровая Россия может стать сильной. Здрав Росс Федер. 2009; 2: 3–7).
2. Izmerov N.F. National system of medicine of work as a basis of preservation of health of the working population of Russia. Health Care of the Russ Feder. 2008; 1: 7–8. Russian (Измеров Н.Ф. Национальная система медицины труда как основа сохранения здоровья работающего населения России. Здрав Росс Федер. 2008; 1: 7–8).
3. Conversation with the editor-in-chief of the Health Care of the Russian Federation magazine academician of the Russian Academy of Medical Science Potapov A.I. Health Care of the Russ Feder. 2008; 5: 3–6. Russian (Беседа с главным редактором журнала “Здравоохранение Российской Федерации” академиком РАМН Потаповым А.И. Здрав Росс Федер. 2008; 5: 3–6).
4. The savings of the people depend on you. Information material MZ and SR Russian Federation. “GEOTAR-media”, 2006. Russian (Сбережение народа зависит от вас. Информационный материал МЗ и СР РФ. “ГЕОТАР-Медиа”, 2006).
5. Mikhaylova YuV, Dream IM, Sokhov ST, et al. Condition and prospect of development of personnel capacity of health system. Health Care of the Russ Feder. 2008; 1: 52–4. Russian (Михайлова Ю.В., Сон И.М., Сохов С.Т. и др. Состояние и перспектива развития кадрового потенциала системы здравоохранения. Здрав Росс Федер. 2008; 1: 52–4).
6. Kalininsky AA, Dream IM, Gusev SL, et al. Model of reforming of primary medical care. Health Care of the Russ Feder. 2008; 5: 6–10. Russian (Калининская А.А., Сон И.М., Гусева С.Л. и др. Модель реформирования первичной медицинской помощи. Здрав Росс Федер. 2008; 5: 6–10).
7. Harchenko VI, Kokorina EP, Koryakin MV, et al. Mortality from the main diseases of system of blood circulation in Russia (The State-of-the-art review of official data of Goskomstat, Ministry of Health of Russia, WHO and expert estimates on a problem) Ross cards magazine 2005; 1: 5–15. Russian (Харченко В.И., Кокорина Е.П., Корякин М.В. и др. Смертность от основных болезней системы кровообращения в России (Аналитический обзор официальных данных Госкомстата, Минздрава России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме) Росс кард журнал 2005; 1: 5–15).
8. Kobalava ZhD, Starostin EG, Kotovsk YuV, et al. Commitment of patients of antigipertenzivny therapy and obstacle to its improvement. Results of the Russian scientific and practical ARGUS-2 program. Therap arkh. 2008; 3: 76–81. Russian (Кобалава Ж.Д., Старостина Е.Г., Котовская Ю.В. и др. Приверженность пациентов антигипертензивной терапии и препятствия к ее улучшению. Результаты российской научно-практической программы АРГУС-2. Тер архив 2008; 3: 76–81).
9. Chazov EI. Ways of decrease in mortality from cardiovascular diseases. Therap arkh. 2008; 8: 11–6. Russian (Чазов Е.И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Тер архив 2008; 8: 11–6).
10. Secondary prevention of cardiovascular diseases. Editorial article. Heart: the magazine for practising doctors 2007; 1: 4–24. Вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Редакционная статья. Сердце: журнал для практикующих врачей 2007; 1: 4–24.
11. Oganov RG, Maslennikova GYa. Strategy of prevention of cardiovascular diseases in the Russian Federation. Klin medical 2012; 3: 4–7. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Стратегия профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Клин медицина 2012; 3: 4–7).
12. Grandfathers II, Tyulpakov AN, Chekhonin VP, et al. The personalized medicine: current state and prospects. Messenger of the Russian academy of medical sciences 2012; 12: 4–12. Russian (Дедов И.И., Тюльпак А.Н., Чехонин В.П. и др. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. Вестник Российской академии медицинских наук 2012; 12: 4–12).

13. Oganov RG, Maslennikova GYa. Demographic tendencies in the Russian Federation: contribution of diseases of system of blood circulation. Cardiovascular Therapy and Prevention 2012; 1: 5–10. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 1: 5–10).
14. Fomin IE. Arterial hypertension in the Russian Federation — the last ten years. What's next? Heart: the magazine for practising doctors 2007; 3: 120–6. Russian (Фомин И.Е. Артериальная гипертония в Российской Федерации — последние десять лет. Что дальше? Сердце: журнал для практикующих врачей 2007; 3: 120–6).
15. Oganov RG, Gerasimenko NF, Pogoseva GV, et al. Cardiovascular prevention in operation. Cardiology 2011; 1: 47–48. Russian (Оганов Р.Г., Герасименко Н.Ф., Погозова Г.В. и др. Кардиоваскулярная профилактика в действии. Кардиология 2011; 1: 47–8).
16. Gvishiani DM, Lisichkin VA. Prognostics. M.: Publishing house "Knowledge"; 1968–91 p. Russian (Гвишиани Д.М., Лисичкин В.А. Прогностика М.: Из-во "Знание"; 1968–91 с).
17. Lupanov VP. Modern functional methods of research of cardiovascular system in diagnostics, an assessment of weight and the forecast of patients with coronary heart disease. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10: 106–15. Russian (Лупанов В.П. Современные функциональные методы исследования сердечно-сосудистой системы в диагностике, оценке тяжести и прогнозе больных ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10: 106–15).
18. Oganov RG. Unfulfilled hopes and paradoxes of preventive cardiology. Cardiovascular Therapy and Prevention 2009; 7: 4–9. Russian (Оганов Р.Г. Несбывшиеся надежды и парадоксы профилактической кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 7: 4–9).
19. Vorobyov EN, Schumacher G.I., Horeva M.A. etc. Dysfunction an endotelija — a key link in патогенезе аtherosclerosis. Ross cards magazine 2010; 2: 84–91. Russian (Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А. и др. Дисфункция эндотелия — ключевое звено в патогенезе атеросклероза. Росс кард журнал 2010; 2: 84–91).
20. Aleksandrovsky AA, Usanova AA, Kolpachov EV, et al. Prevalence of options of coronary heart disease in Mordovia. Russ J Cardiol 2011; 3: 66–72. Russian (Александровский А.А., Усанова А.А., Колпаков Е.В. и др. Распространенность вариантов ишемической болезни сердца в Мордовии. Российский кардиологический журнал 2011; 3: 66–72).
21. Davydov IV. Problem of causality in medicine. Etiology. M.: Medicine, 1962–175 p. Russian (Давыдовский И.В. Проблемы причинности в медицине. Этиология. М.: Медицина, 1962–175 с).
22. National recommendations about cardiovascular prevention. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 6. Appendix 2. Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 6. Приложение 2.)
23. Matveeva SA. Timely assessment of risk factors of coronary heart disease — a basis of prevention of its complications. Klin medical 2012; 11: 19–23. Russian (Матвеева С.А. Своевременная оценка факторов риска ишемической болезни сердца — основа профилактики ее осложнений. Клин мед. 2012; 11: 19–23).
24. Katamadze NO, Berstein LL, Grishkin YuN. Diagnostics of subclinical atherosclerosis as element of modern strategy of stratification of cardiovascular risk. Cardiovascular Therapy and Prevention 2012; 2: 76–84. Russian (Катамадзе Н.О., Берштейн Л.Л., Гришкин Ю.Н. Диагностика субклинического атеросклероза как элемент современной стратегии стратификации сердечно-сосудистого риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 2: 76–84).
25. Urazalina SZh, Rogozha AN, Balakhonova TV, et al. Value of markers of preclinical defeat of a wall of a carotid for determination of size of cardiovascular risk on a scale of Recommendations of EOAG/EOK (2003, 2007, 2009). Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 4: 14–20. Russian (Уразалина С.Ж., Рогоза А.Н., Балахонova Т.В. и др. Значение маркеров доклинического поражения стенки сонной артерии для определения величины сердечно-сосудистого риска по шкале Рекомендаций EOAG/EOK (2003, 2007, 2009). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 4: 14–20).
26. Boytsov SA, Kukharchuk VV, Karpov YuA, et al. Subclinical atherosclerosis as risk factor of cardiovascular complications. Cardiovascular Therapy and Prevention 2012; 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; 3: 82–6).
27. Zvolinsky EYu, Aleksandrov AA. Assessment of risk of development of cardiovascular diseases at persons of young age. Cardiology 2010; 8: 37–45. Russian (Зволинская Е.Ю., Александров А.А. Оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста. Кардиология 2010; 8: 37–45).
28. Parkhanyuk EV, Katz AY. All-pathological regularities and problems of prevention and treatment of atherosclerosis and hypertensive illness. Klin medical 2012; 1: 80–1. Russian (Парханюк Е.В., Кац А.Я. Общепатологические закономерности и проблемы профилактики и лечения атеросклероза и гипертонической болезни. Клин мед. 2012; 1: 80–1).
29. Polkovnikova TG, Gulyaev EP, Gapon LI. Influence of level of arterial pressure on the course of unstable stenocardia. Ross the national congr cards. Moscow 2010, No. 0633, S.—265. Russian (Полковникова Т.Г., Гулытьева Е.П., Гапон Л.И. Влияние уровня артериального давления на течение нестабильной стенокардии. Росс нац конгр кард. Москва, 2010, № 0633, С.265).
30. Dokina ED, Barinov IS, Cucuskin AL, et al. Risk factors and prevalence of subclinical forms of cardiovascular diseases among persons of able-bodied age. Wedge medical 2009; 1: 21–4. Russian (Докина Е.Д., Баринаева И.С., Кукушкин А.Л. и др.) Факторы риска и распространенность субклинических форм сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц трудоспособного возраста. Клин мед. 2009; 1: 21–4).
31. Dimov AS, Viter VI, Nevolin NI, et al. The invention — "A way of the forecast at almost healthy faces of emergence of an arterial hypertension". Priority No. 2005135180 (039328) of 14.11.2005. Patent No. 2299688 of 27.05.2007. The official bulletin of the Russian Agency according to patents and trademarks "Inventions. Useful models". 2007; 15. Russian (Димов А.С., Витер В.И., Неволин Н.И. и др. Изобретение — "Способ прогноза у практически здоровых лиц возникновения артериальной гипертонии". Приоритет № 2005135180 (039328) от 14.11.2005. Патент № 2299688 от 27.05.2007. Официальный бюллетень Российского Агентства по патентам и товарным знакам "Изобретения. Полезные модели". 2007; 15).
32. Starodubtsev IB, Leschinsky LA, Dimov AS. The invention — "A way of forecasting of a hypertensive illness". Copyright certificate No. 1782535. Official patent bulletin "Opening. Inventions". 23.12.1992; 47: 31. Russian (Стародубцев И.Б., Лещинский Л.А., Димов А.С. Изобретение — "Способ прогнозирования гипертонической болезни". Авторское свидетельство № 1782535. Официальный патентный бюллетень "Открытия. Изобретения". 23.12.1992; 47: 31).
33. Lyamina NP, Lyamina SV, Senchikhin VN, et al. Functional test for identification of latent arterial hypertension. Cardiology 2011; 4: 28–9. Russian (Лямина Н.П., Лямина С.В., Сенчихин В.Н. и др. Функциональная проба для выявления латентной артериальной гипертензии. Кардиология 2011; 4: 28–9).
34. Diagnostics and treatment of stable stenocardia. Russian recommendations of VNOK (the second revision), Cardiovascular Therapy and Prevention, 2008. Appendix 4, 7 (6). Russian (Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации ВНОК (второй пересмотр), Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2008, 7 (6). Приложение 4).
35. Dimov AS, Ramishvili AD, Viter VI, et al. The invention — "A way of diagnostics at almost healthy faces of preclinical stages of coronary heart disease". Priority No. 2004125190/14 (027154) of 17.08.2004. Patent No. 2275170 of 27.04.2006. The official bulletin of the Russian Agency according to patents and trademarks "Inventions. Useful models". 2006; 12: 355–6. Russian (Димов А.С., Рамишвили А.Д., Витер В.И. и др. Изобретение — "Способ диагностики у практически здоровых лиц доклинических стадий ишемической болезни сердца". Приоритет № 2004125190/14 (027154) от 17.08.2004. Патент № 2275170 от 27.04.2006. Официальный бюллетень Российского Агентства по патентам и товарным знакам "Изобретения. Полезные модели". 2006; 12: 355–356).

36. Zhuravlyov Yul, Nazarenko GI, Ryazanov VV, et al. New method of the analysis of risk of coronary heart disease with use of genomic and computer technologies. *Cardiology* 2011; 2: 19–25. Russian (Журавлев Ю.И., Назаренко Г.И., Рязанов В.В. и др. Новый метод анализа риска ишемической болезни сердца с использованием геномных и компьютерных технологий. *Кардиология* 2011; 2: 19–25).
37. Dimov AS, Tukhvatulina IM, Maksimov NI, et al. The invention — “A way of diagnostics of early stages of coronary heart disease” the Priority No. 2003121257/14 (022469) of 09.07.2003. The patent No. 2250070 of 11.10.2004 the Official bulletin of the Russian Agency according to patents and trademarks “Inventions. Useful models”. 2004; 11: 818–9. Russian (Димов А.С., Тухватулина И.М., Максимов Н.И. и др. Изобретение — “Способ диагностики ранних стадий ишемической болезни сердца” Приоритет № 2003121257/14 (022469) от 09.07.2003. Патент № 2250070 от 11.10.2004 Официальный бюллетень Российского Агентства по патентам и товарным знакам “Изобретения. Полезные модели”. 2004; 11: 818–9).
38. Boytsov SA, Nikulin NN, Yakushin SS, et al. Sudden warm death at patients with coronary heart disease (by results of the Russian multicenter epidemiological research of Incidence, mortality, quality of diagnostics and treatment of the IBS sharp forms (RESONANCE). *Russ J Cardiol* 2011; 2: 59–64. Russian (Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С. и др. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца (по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования Заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС). *Российский кардиологический журнал* 2011; 2: 59–64).
39. Gafarova AV, Gafarov VV. Sudden death: results of research IT on the basis of WHO program (“Register OIM”, “Monica”). *Ross the national Congr cards*. Moscow, 2009, No. 0203, P.— 86. Russian (Гафарова А.В., Гафаров В.В. Внезапная смерть: результаты исследования ИМ на основе программы ВОЗ (“Регистр ОИМ”, “Моника”). *Росс нац конгр кард*. Москва, 2009, № 0203, С.— 86).
40. Dimov AS, Ramishvili AD, Viter VI, et al. The invention — “A way of diagnostics of a subclinical myocardial infarction at males”. Priority No. 2004134078/14 (307068) of 22.11.2004. Patent No. 2281022 of 10.08.2006. The official bulletin of the Russian Agency according to patents and trademarks “Inventions. Useful models”. 2006; 22: 601–2. Russian (Димов А.С., Рамишвили А.Д., Витер В.И. и др. Изобретение — “Способ диагностики субклинического инфаркта миокарда у лиц мужского пола”. Приоритет № 2004134078/14 (307068) от 22.11.2004. Патент № 2281022 от 10.08.2006. Официальный бюллетень Российского Агентства по патентам и товарным знакам “Изобретения. Полезные модели”. 2006; 22: 601–2).
41. Tishchenko OV. Kliniko-statisticheskoy research of mortality from a sharp myocardial infarction at a pre-hospital stage. *Health Care of the Russ Feder*. 2002; 5: 23–5. Russian (Тищенко О.В. Клинико-статистическое исследование смертности от острого инфаркта миокарда на догоспитальном этапе. *Здрав Росс Федер*. 2002; 5: 23–5).
42. Dimov AS, Ramishvili AD, Viter VI, et al. The invention — “A way of diagnostics of a subclinical myocardial infarction at persons with coronary heart disease”. Priority No. 2004133979/14 (036969) of 22.11.2004. Patent No. 2281021 of 10.08.2006. The official bulletin of the Russian Agency according to patents and trademarks “Inventions. Useful models”. 2006; 22: 601–1. Russian (Димов А.С., Рамишвили А.Д., Витер В.И. и др. Изобретение — “Способ диагностики субклинического инфаркта миокарда у лиц с ишемической болезнью сердца”. Приоритет № 2004133979/14 (036969) от 22.11.2004. Патент № 2281021 от 10.08.2006. Официальный бюллетень Российского Агентства по патентам и товарным знакам “Изобретения. Полезные модели”. 2006; 22: 601–1).
43. Perepech NB. Application an omega-3 of polyunsaturated fatty acids — additional possibility of improvement of the forecast of patients with coronary heart disease. *Heart: the magazine for practising doctors* 2007; 6: 64–8. Russian (Перепеч Н.Б. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот — дополнительная возможность улучшения прогноза больных ишемической болезнью сердца. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2007; 6: 64–8).
44. Dimov AS, Petrov AV, Maksimov NI, et al. The invention — “A way of the forecast of a myocardial infarction at patients with a coronary heart trouble” the Priority No. 2010141662/14 (059785) of 11.10.2010. The patent No. 2446733 — it is registered in the State register of inventions of the Russian Federation on April 10, 2012. Russian (Димов А.С., Петрова А.В., Максимов Н.И. и др. Изобретение — “Способ прогноза инфаркта миокарда у больных коронарной болезнью сердца” Приоритет № 2010141662/14 (059785) от 11.10.2010. Патент № 2446733 — зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10 апреля 2012г).
45. Dimov AS, Petrov AV, Maksimov NI, et al. The invention — “A way of the forecast of emergence of chronic warm insufficiency at patients with a coronary heart trouble” the Priority No. 2010141661/14 (059784) of 11.10.2010. The patent No. 2444982 — it is registered in the State register of inventions of the Russian Federation on March 20, 2012. Russian (Димов А.С., Петрова А.В., Максимов Н.И. и др. Изобретение — “Способ прогноза возникновения хронической сердечной недостаточности у больных коронарной болезнью сердца” Приоритет № 2010141661/14 (059784) от 11.10.2010. Патент № 2444982 — зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 20 марта 2012г).
46. Mareev VYu. Whether successful treatment of ventricular violations of a rhythm of heart is possible at HSN? Problems of prevention of sudden warm death. *Magazine Warm Insufficiency* 2005; 2: 52–8. Russian (Мареев В.Ю. Возможно ли успешное лечение желудочковых нарушений ритма сердца при ХСН? Проблемы профилактики внезапной сердечной смерти. *Журнал Сердечная Недостаточность* 2005; 2: 52–8).
47. Zakirova AN, Hannanova GM, Fakhretidinova ER. Asymptomatic and malosimptomny ischemia of a myocardium at patients with a hypertensive illness. From researches to clinical practice: *Ross the national Congr cards*. 08–11.10.2002. S-Pb. P.—145. Russian (Закирова А.Н., Ханнанова Г.М., Фахретдинова Е.Р. Бессимптомная и малосимптомная ишемия миокарда у больных гипертонической болезнью. От исследований к клинической практике: *Росс нац конгр кард*. 08–11.10.2002. С-Пб., С.—145).
48. Dimov AS, Petrov AV, Maksimov NI, et al. The invention — “A way of the forecast of emergence of an arterial hypertension at patients with a coronary heart trouble”. Priority No. 2010141664/14 (059787) of 11.10.2010. The patent No. 2445913 — it is registered in the State register of inventions of the Russian Federation on March 27, 2012. Russian (Димов А.С., Петрова А.В., Максимов Н.И. и др. Изобретение — “Способ прогноза возникновения артериальной гипертонии у больных коронарной болезнью сердца”. Приоритет № 2010141664/14 (059787) от 11.10.2010. Патент № 2445913 — зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 27 марта 2012г).
49. National recommendations of BHOK and OCCH about diagnostics and HSN treatment (the third revision). *Magazine Warm Insufficiency* 2010; 1: 3–62. Russian (Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность* 2010; 1: 3–62).
50. Dimov AS, Leschinsky LA, Starodubtsev IB, et al. The invention — “A way of diagnostics of asymptomatic warm insufficiency at patients with an arterial hypertension”. Priority certificate No. 2000109195/20 (009578) of 05.04.2001. Patent No. 2202270. The official bulletin of the Russian Agency according to patents and trademarks “Inventions. Useful models” — 20.04.2003. Ч. 2.— № .11.— Р.348. Russian (Димов А.С., Лещинский Л.А., Стародубцев И.Б. и др. Изобретение — “Способ диагностики бессимптомной сердечной недостаточности у больных с артериальной гипертонией”. Приоритетное свидетельство № 2000109195/20 (009578) от 05.04.2001. Патент № 2202270. Официальный бюллетень Российского Агентства по патентам и товарным знакам “Изобретения. Полезные модели” — 20.04.2003. Ч. 2.— № 11.— С.348).
51. Mysnikov LA. Vnutrenniye of an illness of M: Medicine, 1967–680 p. Russian (Мясников Л.А. Внутренние болезни М: Медицина, 1967–680 с).