

Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования

НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ ПРОЕКТА ЭССЕ-РФ

Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study

RESEARCH ORGANIZING COMMITTEE OF THE ESSE-RF PROJECT

В Российской Федерации (РФ), несмотря на тенденцию к снижению в последние годы, отмечается высокая смертность от болезней системы кровообращения, особенно лиц трудоспособного возраста, которая на 60% зависит от распространенности в популяции факторов риска (ФР). В настоящее время мы не располагаем данными, которые в полной мере могли бы продемонстрировать вариабельность распространенности ФР и оценить вклад традиционных и «новых» факторов в заболеваемость и сердечно-сосудистую смертность в популяции РФ. В связи с этим Министерство здравоохранения РФ инициировало проведение исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) в 12 регионах России, отличающихся по климатогеографическим, экономическим и демографическим характеристикам. В настоящей публикации представлен Протокол исследования ЭССЕ-РФ.

Ключевые слова: ЭССЕ-РФ, эпидемиология, факторы риска, сердечно-сосудистая смертность.

Despite their recent downward trend in the Russian Federation, death rates due to circulatory diseases are noted to be high especially among able-bodied people, which depend on the prevalence of risk factors (RF) in the population by 60%. As of now, we do not dispose of the data that could demonstrate in full measure variations in the prevalence of RF and estimate the contribution of traditional and new factors to cardiovascular morbidity and mortality rates in the population of the Russian Federation. In this connection, the Ministry of Health of the Russian Federation has launched an Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF) study in its 12 regions differing in climatic, geographic, economic, and demographic characteristics. This paper presents the protocol of the ESSE-RF study.

Key words: ESSE-RF, epidemiology, risk factors, cardiovascular mortality.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются проблемой №1 в большинстве стран современного мира. В частности, каждый год от ССЗ в Европе умирают 4 млн человек, из которых 1 млн приходится на Россию [1, 2]. Одним из важных показателей в структуре смертности населения от всех причин является доля умерших от ССЗ, которая в Российской Федерации составляла 55,9%, тогда как в Европе — 47% [2].

В трудоспособном возрасте, на который ложится основное бремя выработки внутреннего валового продукта, от величины которого зависит благосостояние нации, болезни системы кровообращения составляют более 1/3 всех случаев смерти. Причем уровень смертности мужчин превышает уровень смертности женщин в целом от БСК в 4,7 раза, от ишемической болезни сердца (ИБС) — в 7,2 раза, от инфаркта миокарда — в 9,1 раза и от цереброваскулярных болезней — в 3,4 раза [3]. Несмотря на то что в развитых странах, а в последние годы и в России наблюдается снижение смертности, ситуация в нашей стране остается чрезвычайно серьезной, что подчеркивается в многочисленных отечественных и зарубежных публикациях [4–6].

Известно, что до 60% сердечно-сосудистой смертности зависит от распространенности в популяции так называемых факторов риска (ФР), к которым относятся артериальная гипертензия (АГ), нарушение углеводного обмена, дислипидемии, курение, чрезмерное употребление

алкоголя и др. [7]. В последние годы, учитывая изменившуюся ситуацию, ВОЗ рекомендует обратить пристальное внимание на факторы, которые прямо или опосредованно связаны с нездоровым образом жизни людей: нездоровое питание, низкую двигательную активность, ожирение [8].

В то же время в России, как и во многих других странах, в действующих в настоящее время формах медицинской статистики не отражается в полной мере информация о заболеваемости и смертности населения. Эти данные не объясняют высокого уровня распространенности ФР, в том числе поведенческих, и заболеваний, а также не дают возможности оценить прогноз и полноту необходимых профилактических мероприятий.

В настоящее время мы не располагаем данными, которые в полной мере могли бы продемонстрировать вариабельность распространенности ФР ССЗ в нашей стране и их динамику. Данные о реальном состоянии здоровья населения страны с позиций сердечно-сосудистого риска можно получить в эпидемиологических исследованиях. В связи с этим Министерство здравоохранения Российской Федерации инициировало проведение исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) в

Контактная информация:

Шальнова Светлана Анатольевна — д.м.н., проф., руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ
e-mail: SShalnova@gnicpm.ru

12 регионах России, различающихся по климатогеографическим, экономическим и демографическим характеристикам.

В работе С.А. Шальной и соавт. [9] представлены результаты анализа смертности от ССЗ по данным официальной статистики в регионах, отобранных для участия в исследовании, и связь смертности со среднедушевым доходом населения региона. Выявленная межрегиональная неоднородность показателей смертности от ССЗ и достоверный региональный градиент смертности в зависимости от уровня дохода демонстрируют настоятельную необходимость внедрения мониторинга ФР в регионах страны [9]. С этих позиций проведение эпидемиологического исследования по изучению распространенности ФР является важнейшим шагом к анализу ситуации и последующему внедрению адресных профилактических программ.

Цель исследования — изучить распространенность ССЗ и их ФР в различных регионах Российской Федерации и разработать эпидемиологические модели профиля риска ССЗ для населения на основе традиционных факторов, а также оценить вклад традиционных и «новых» факторов сердечно-сосудистого риска в смертность населения страны на основе отечественных данных.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели из 8 федеральных округов России, различающихся по климатогеографическим, экономическим и демографическим характеристикам, были отобраны территории следующих регионов: Владивосток (Приморье) (ДВФО), Вологда (СЗФО), Воронеж (ЦФО), Иваново (ЦФО), Красноярск (СФО), Оренбург (ПФО), Самара (ПФО), Волгоград (ЮФО), Санкт-Петербург (СЗФО), Северная Осетия (Алания) (СКФО), Томск (СФО), Тюмень (УФО). Организация исследования ЭССЕ-РФ возложена на ведущие региональные научные учреждения с привлечением лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) практического здравоохранения. Методическое обеспечение исследования осуществляется тремя федеральными центрами:

— ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва (ГНИЦ ПМ) — организация и контроль работ в регионах: Волгоград, Тюмень, Иваново, Владикавказ (Северная Осетия—Алания), Вологда, Красноярск, Владивосток.

— ФГБУ «Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург (ФЦСКЭ) — организация и контроль работ в регионах: Санкт-Петербург, Самара, Оренбург.

— ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, Москва (РКНПК) — организация и контроль работ в регионах: Воронеж и Томск.

Таблица 1. Схема формирования выборки из населения региона

Шаг 1	Случайным образом отбираются 10 ЛПУ, если каждое охватывает 30—80 тыс. взрослого прикрепленного населения
Шаг 2	В каждом ЛПУ случайным образом отбираются 4 врачебных участка при условии, что участок обслуживает 1,5—2,5 тыс. населения
Шаг 3	В каждом врачебном участке случайным образом отбираются 50 квартир/домохозяйств
Шаг 4	В каждой квартире/домохозяйстве приглашается на обследование один человек в возрасте 25—64 лет, постоянно проживающий по данному адресу

Исследование ЭССЕ-РФ предусматривает проведение работ в два этапа: 1-й — изучение распространенности ФР и ССЗ, включающее скрининг (12 регионов) и углубленное обследование (5 регионов) и 2-й — проспективное наблюдение за жизненным статусом обследованной когорты и оценкой причин смерти. Проспективное наблюдение за появлением фатальных и нефатальных (по желанию региона) случаев проводится ежегодно, начиная со следующего года после завершения первого этапа исследования.

Контингентом для исследования выбрано взрослое население страны в возрасте 25—64 лет.

Формирование выборки для исследования

В исследовании ЭССЕ-РФ использовалась систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе ЛПУ по методу Киша [10].

Сначала создается список всех ЛПУ (поликлиник) региона, имеющих участковый принцип работы и не имеющих ведомственного подчинения. Последовательность действий приведена в **табл. 1**. Из этого списка случайным образом отбираются ЛПУ (шаг 1), внутри каждого из них по аналогичному принципу случайного отбора из списка имеющихся в поликлинике врачебных участков отбираются участки (шаг 2). Затем составляются списки адресов/домохозяйств, закрепленных за отобранными врачебными участками, и уже из полного списка адресов также случайно отбираются квартиры (шаг 3).

Общее количество домохозяйств в выборке рассчитывается по формуле:

$$10 \text{ ЛПУ} \times 4 \text{ врачебных участка} \times 50 \text{ квартир/домохозяйств} = 2000 \text{ квартир/домохозяйств на регион}$$

В случае проживания в отобранной квартире нескольких человек указанного возраста, предпочтение следует отдать тому, чей день и месяц, но не год рождения были более ранними.

Случайный отбор каждой из структур (ЛПУ, врачебных участков, квартир) может быть выполнен с привлечением любых компьютерных программ, обладающих функцией генератора случайных чисел, например функция СЛЧИС в программе Excel.

Стандартный опрос

В исследовании ЭССЕ-РФ используется стандартный вопросник, разработанный на основе адаптированных международных методик, который включает 12 модулей (**табл. 2**).

Модуль 1 содержит социально-демографическую информацию об обследуемом: пол, возраст, семейное положение, образование, профессия, оценивается занятость респондента и наличие у него инвалидности.

Модуль 2 предназначен для сбора информации о потреблении соли, сахара, животного жира, овощей и фруктов [8]. Для оценки физической активности (Модуль 3)

Таблица 2. Модули, включенные в вопросник исследования ЭССЕ-РФ

Модуль 1. Информация о респонденте	Модуль 7. Сон
Модуль 2. Пищевые привычки	Модуль 8. Заболевания
Модуль 3. Физическая активность	Модуль 9. Экономические условия и работа
Модуль 4. Курение	Модуль 10. Стресс
Модуль 5. Употребление алкоголя	Модуль 11. Тревога и депрессия
Модуль 6. Здоровье и качество жизни	Модуль 12. Данные об обращаемости за медицинской помощью и нетрудоспособности

выбран сокращенный вопросник, который использовался в исследовании CINDI (Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention) [11].

Информация о статусе курения и алкоголя (Модули 4 и 5) собирается с помощью стандартных вопросов, заимствованных из исследований «Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения» (Russian Longitudinal Monitoring Survey — RLMS) [12], «Стресс, старение и здоровье в России» (The survey on Stress, Aging and Health in Russia — SAHR) [13] и вопросов оценки потребления алкоголя (Alcohol Use Disorder Identification Test — AUDIT), разработанных в рамках проекта ВОЗ «Выявление и ведение алкогольных проблем в общей медицинской практике» [14]. В Модули 6—8 «Здоровье и качество жизни», «Сон» и «Заболевания» включены вопросы о наличии заболеваний, вопросник Роуза на выявление стенокардии напряжения и инфаркта миокарда в анамнезе [15], а также выяснение качественных и количественных характеристик сна [16], вопросы о применяемых лекарственных препаратах. Для выявления риска остеопороза используется вопросник FRAX, рекомендованный ВОЗ и Международным фондом остеопороза [17].

Экономические условия и работа (Модуль 9) оцениваются по вопросам, касающимся собственности, источников дохода, тратах на проживание и т.д. Эти вопросы используются во многих российских исследованиях [12, 13, 18, 19].

Стресс (Perceived stress, Модуль 10) оценивался по шкале Коена (Cohen's Stress Scale) [20], использованной ранее в исследовании SAHR. Тревога и депрессия (Модуль 11) оцениваются по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), которая хорошо известна, адаптирована и часто используется в российских и международных исследованиях [21].

Модуль 12 «Данные об обращаемости за медицинской помощью и нетрудоспособности» содержит 4 группы вопросов, касающихся обращений за последние 12 мес к врачу независимо от повода и/или за получением листка нетрудоспособности, а также вопросы, связанные с госпитализацией и вызовом скорой помощи для оценки экономической составляющей здоровья.

Оценка качества жизни. В исследовании ЭССЕ-РФ используется простой и универсальный вопросник по оценке качества жизни. Его преимуществом является получение единого индекса качества жизни, позволяющего сравнивать группы и подгруппы, а также определять количество сохранных лет качественной жизни в экономических исследованиях жизни [22]. Его валидизированная русскоязычная версия используется в России как в клинических исследованиях [23], так и при анализе состояния здоровья отдельных популяций [24].

Инструментальные и лабораторные обследования на этапе Скрининга

Объективные данные, получаемые с помощью инструментальных и лабораторных обследований на этапе Скрининга, включают: измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений, антропометрических показателей (рост, масса тела, окружность талии и бедер), регистрацию ЭКГ в 12 отведениях в покое и определение общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности (ХС ЛПВП и ХС ЛПНП соответственно), триглицеридов, глюкозы, мочевой кислоты и креатинина.

Измерение АД и частоты сердечных сокращений проводится в соответствии с требованиями к процедуре, представленной в Национальных рекомендациях РМОАГ и ВНОК 2010 г. [25], с помощью автоматического электронного тонометра OMRON M3 Expert (Япония). Протокол исследования предусматривает двукратное измерение показателей на лучевой артерии руки, свободно лежащей на столе с интервалом между замерами не менее 2—3 мин. Для измерения используются манжеты только такого размера, чтобы ее резиновая раздуваемая часть охватывала не менее 80% окружности плеча обследуемого. Для взрослых лиц применяется манжета шириной 12—13 см и длиной 30—35 см (средний размер), для полных рук — манжеты больших размеров.

Измерение массы тела осуществляется на медицинских напольных электронных весах марки ВЭМ-150-Масса-К (2012), **роста** — при помощи ростомера РМ-1 Диакомс, **окружности талии и бедер** — с помощью стандартной гибкой сантиметровой ленты или специализированных лент для измерения окружности талии, регулирующих натяжение [26].

Рост обследуемого измеряется 1 раз, в положении стоя, без обуви и верхней одежды. Результат оценивается с точностью до 0,5 см.

Масса тела измеряется однократно с точностью до 100 г, без обуви и верхней одежды, результаты измерения считываются на экране прибора.

Окружность талии. Измерение окружности талии обследуемого производится в положении стоя, на середине расстояния между нижним краем грудной клетки и гребнем подвздошной кости по средней подмышечной линии, по самому тонкому месту туловища. При измерении **окружности бедер** охват тела сантиметровой лентой проводится на уровне больших вертелов бедренной кости, по наиболее выступающей части таза. Окружности талии и бедер оцениваются с точностью до 0,5 см.

Все антропометрические измерения проводятся в соответствии со стандартной процедурой, используемой в большинстве эпидемиологических исследований [11, 27, 28].

Регистрация ЭКГ в покое в популяционных исследованиях подчиняется стандартным требованиям методики. Для записи ЭКГ используются 12 отведений. Расположение электродов традиционное и неоднократно описано в руководствах по электрокардиографии [29, 30].

В исследовании ЭССЕ-РФ регистрация ЭКГ проводится с помощью компьютеризированного комплекса, выполненного на платформе PADSU (производитель «Medset Medizintechnik GmbH», Гамбург, Германия). Процедура осуществляется в местах проведения исследования, в регионах. Зарегистрированные ЭКГ экспортируются на сервер федерального центра в Единую федеральную базу данных для проведения стандартного централизованного анализа по Миннесотскому коду [31], который признан универсальным стандартом ЭКГ-классификации для эпидемиологических исследований. Однако кодирование предъявляет повышенные требования к качеству записи ЭКГ [30]. Для анализа используется 10-секундная запись со скоростью 25 мм/с, кодирование осуществляется двумя независимыми экспертами, при расхождении их заключений к анализу привлекается третий специалист — супервайзер.

Лабораторные исследования, используемые на этапе Скрининга

Во всех центрах осуществляют взятие крови из локтевой вены натощак, после 12 ч голодания. Сыворотку/плазму крови получают путем низкоскоростного центрифугирования при 900 g в течение 20 мин при температуре +4 °С. Образцы биологического материала замораживают и хранят при температуре не выше –20 °С (обычно –28 °С) до момента отправки в федеральный центр, курирующий регион, для проведения анализов. Транспортировку биоматериалов осуществляют специализированные службы. Протокол Скрининга предусматривал определение во всех центрах — участниках исследования показателей липид-транспортной системы, включая уровни ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, триглицеридов, а также глюкозы, креатинина и мочевой кислоты. Уровни указанных параметров в сыворотке крови во всех федеральных центрах определяют на биохимическом анализаторе Abbot Architect с8000 (США) с использованием диагностических наборов фирмы «Abbot Diagnostic» (США).

Стандартизацию и контроль качества осуществляют в Федеральной системе внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (ФСВОК) [32].

Дополнительные лабораторные методы и показатели, используемые на этапе углубленного обследования

Очевидно, что мониторинг состояния здоровья населения на современном этапе должно охватывать целый комплекс физиологических и биологических факторов и ключевых реакций обмена веществ, свидетельствующих о поражении различных органов и тканей. С этой целью в рамках исследования ЭССЕ-РФ в пяти регионах, выполнивших программу Скрининга, проводится так называемое углубленное исследование, в котором помимо дополнительного клинико-инструментального обследования участников в образцах плазмы/сыворотки крови, поступающих из регионов, определяют ряд параметров, характеризующих функционирование метаболических систем, вовлеченных в патогенез атеросклероза. Поскольку направленность транспорта холестерина в периферические ткани или удаления его в печень в составе липо-

протеинов частиц различных классов обусловлены спецификой белкового состава липопротеинов, спектр показателей липидного транспорта был расширен определением уровней основных аполипопротеинов (апо) АI и В и липопротеина (а) — ЛП(а).

Согласно результатам международного исследования INTERHEART [33], величина отношения концентраций в плазме крови апо В — основного белка ЛПНП — к апо АI — основному белку ЛПВП (апо В/АI) — среди других общеизвестных факторов риска ИБС в наибольшей степени определяет риск инфаркта миокарда.

Количественное определение в сыворотке крови уровней апо В и апо АI, а также ЛП(а) проводится в ГНИЦ ПМ и РКНПК на биохимическом автоанализаторе Abbot Architect с8000 (США) с использованием наборов фирмы «Abbot Diagnostic» (США), в ФЦСКЭ — на биохимическом автоанализаторе Cobas Integra 400 plus (Швейцария) с использованием наборов фирмы «Roche Diagnostics» (Германия).

Более полное представление о состоянии углеводного обмена дают определение уровня **инсулина** и расчет индекса инсулинорезистентности, например с помощью НОМА-модели (Homeostatic Model Assessment), основанной на определении концентрации глюкозы и инсулина в сыворотке крови, взятой натощак [34]. Концентрацию инсулина определяют иммунохемилюминесцентным методом с парамагнитным разделением частиц в ГНИЦ ПМ на анализаторе Abbot Architect i2000SR (США) с использованием диагностических наборов фирмы «Abbot Diagnostic» (США), в ФЦСКЭ и РКНПК — на анализаторе Cobas e411 (Швейцария) с использованием реактивов «Roche Diagnostics» (Германия).

Система гемостаза, обеспечивающая два основных процесса, тромбообразование и фибринолиз, играет важнейшую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза и его наиболее тяжелых осложнений. Уровень фибриногена (фактора I свертывающей системы крови) в плазме, полученной при центрифугировании крови, взятой в пробирку, содержащую 3,8% раствор цитрата натрия (соотношение кровь — антикоагулянт 9:1), определяют методом Дж. Клауса в ГНИЦ ПМ на коагулометре ACL Elite (США) с использованием реактивов фирмы «Roche Diagnostics» (Германия), в РКНПК — на анализаторе STA-Compact производства «Diagnostica Stago» (Франция) с использованием набора реактивов STA-Fibrinogen производства «Diagnostica Stago» (Франция).

D-димеры — специфические продукты деградации фибрина, входящие в состав тромба. Они образуются в процессе лизиса сгустка крови под влиянием плазмина и некоторых неспецифических фибринолитиков. Концентрация D-димеров в сыворотке пропорциональна активности фибринолиза и количеству лизируемого фибрина. Этот тест позволяет судить об интенсивности процессов образования и разрушения фибриновых сгустков. D-димеры определяют в ГНИЦ ПМ на коагулометре ACL Elite с использованием реактивов фирмы «Instrumentation Laboratory» (США), в РКНПК — иммуноферментным методом с использованием набора реактивов Asserachrom D-Di производства «Diagnostica Stago» (Франция) на планшетном фотометре Multiscan Go производства «ThermoFisher» (Финляндия).

В качестве одного из патогенетических механизмов атерогенеза рассматривают хроническое вялотекущее воспаление артериальной стенки. Уровень высокочув-

ствительного **C-реактивного белка** (вЧСРБ) имеет важное прогностическое значение в отношении острых эпизодов ИБС и других ССЗ. Определение уровня вЧСРБ дополнительно к традиционным ФР позволяет уточнить стратификацию риска ССЗ. В настоящем исследовании уровень вЧСРБ определяют в ГНИЦ ПМ и РКНПК на анализаторе Abbot Architect c8000 с использованием диагностических наборов фирмы «Abbot Diagnostic» (США), в ФЦСКЭ — на анализаторе Cobas Integra 400 plus (Швейцария) с использованием наборов фирмы «Roche Diagnostics» (Германия).

Повышенная концентрация **NT-proBNP** — N-концевого пропептида мозгового натрийуретического гормона В-типа — является маркером сердечной недостаточности и служит важным показателем для определения возможного риска смерти и сердечно-сосудистых осложнений. При хроническом злоупотреблении алкоголем, даже без выраженного заболевания сердца, наблюдается увеличение уровня NT-proBNP плазмы крови, снижающегося после прекращения и отражающего ранние негативные сердечные эффекты.

Уровень NT-proBNP в сыворотке крови определяют иммунохемилюминесцентным методом с парамагнитным разделением частиц в ГНИЦ ПМ на анализаторе Abbot Architect i2000SR с использованием диагностических наборов фирмы «Abbot Diagnostic» (США), в ФЦСКЭ и РКНПК — на анализаторе Cobas e411 (Швейцария) с использованием реактивов «Roche Diagnostics» (Германия).

Несмотря на известный факт тесной зависимости метаболических процессов в организме человека от различных гормональных влияний, по-прежнему остается много неясного относительно состояния звеньев эндокринной системы, а также их сложных взаимодействий при ведущей терапевтической патологии. С целью выявить у обследуемых наличие вторичных дислипидемий, обусловленных гипотиреозом, в сыворотке крови определяли уровень **тиреотропного гормона (ТТГ)**, стимулирующего образование и секрецию гормонов щитовидной железы (Т₃, Т₄). Количественное определение ТТГ проводится в ГНИЦ ПМ иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Abbot Architect i2000SR с использованием диагностических наборов этой же фирмы, в ФЦСКЭ и РКНПК — на анализаторе Cobas e411 (Швейцария) с использованием реактивов «Roche Diagnostics» (Германия).

Протокол исследования ЭССЕ-РФ допускает расширение перечня используемых методик в интересах федеральных центров: в отдельных регионах-участниках проводится сбор биоматериала для определения уровней в сыворотке крови лептина, адипонектина, кортизола; проводятся тесты «Тромбопас» и на выявление микроальбуминурии (МАУ); выполняются генетические исследования.

Лептин, адипонектин. Наряду с инсулином, который является хорошо известным маркером инсулинорезистентности, в настоящее время активно изучаются ключевые гормоны, продуцируемые жировой тканью, которые служат регуляторами метаболических нарушений, — лептин и адипонектин. Избыточная масса тела и ожирение нарушают физиологическую секрецию лептина и адипонектина, что ведет к повышенному сердечно-сосудистому риску как за счет негативного влияния избыточной жировой ткани, так и за счет прямого отрицательного действия этих соединений на метаболизм. Обсуждается ассоциация между сниженным уровнем адипонектина у мужчин с повышенным риском инфаркта миокарда, а также соотно-

шения лептин/адипонектин как суррогатного маркера нарушений метаболизма висцеральной жировой ткани у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. Уровни лептина и адипонектина определяются в ФЦСКЭ иммуноферментным анализом с использованием реактивов фирмы DRG (Германия).

Тест для выявления нарушений в системе протеина С — «Тромбопас». «Тромбопас» — это наименование недавно появившегося теста для выявления нарушений в системе протеина С. Эта система вместе с антитромбином III обеспечивает контроль фазы усиления образования тромбина. Нарушения в системе протеина С и антитромбина — наиболее опасные тромбофилии, повышающие риск венозных тромбозов и атеротромбоза в молодом возрасте в 15—20 раз. Врожденный дефицит антитромбина или протеина С встречается крайне редко — около 1 на 5—10 тыс. населения, но нарушения в системе протеина С, которые выявляются с помощью «Тромбопас» могут быть обусловлены также лейденской мутацией ФV, частота которой в российской популяции — около 3% (т.е. в когорте из 1600 человек можно ожидать выявления — около 50 носителей) [35]. Кроме того, «Тромбопас» выявляет также антифосфолипидный синдром (АФС) и, как показано в недавней публикации, гиперкоагуляционные изменения, обусловленные нарушением углеводного и липидного обмена [36].

Для проведения теста в РКНПК используется фотометрический метод с набором реактивов ThromboPath (производства «Instrumentation Laboratory», США) на анализаторе ACL TOP 500 производства «Instrumentation Laboratory» (США).

МАУ расценивают как один из ранних неблагоприятных прогностических признаков и ФР развития пораженных органов-мишеней при таких широко распространенных заболеваниях, как АГ и сахарный диабет [37, 38].

В одном из регионов — участников исследования ЭССЕ-РФ проводится изолированное определение МАУ для выявления в общей популяции лиц, нуждающихся в длительном наблюдении. Для этой цели осуществляется сбор мочи в одноразовые контейнеры с последующей ее обработкой согласно инструкции. Анализ проводится в ФЦСКЭ на аппарате Cobas Integra 400 plus (Швейцария) с использованием наборов фирмы «Roche Diagnostics» (Германия).

На этом же аппарате в ФЦСКЭ и РКНПК проводится количественное определение глюкокортикоидного гормона **кортизола**.

Таким образом, проведение расширенного биохимического исследования в популяционных выборках населения ряда регионов России позволит выявить и оценить значимость биохимических факторов в детерминации метаболических нарушений, лежащих в основе атеросклероза.

Кроме того, в программу углубленного обследования входит использование **сфигмоманометрии и дуплексного сканирования сонных артерий**. Эти методы позволяют оценить: скорость распространения пульсовой волны, лодыжечно-плечевой индекс давления и толщину интимедия и/или наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях.

Скорость распространения пульсовой волны. По мнению экспертов Европейского общества кардиологов по артериальной жесткости (2006), аортальная скорость распространения пульсовой волны в настоящее время является золотым стандартом измерения артериальной жест-

кости (ригидности). Измерение артериальной жесткости нужно рассматривать как рекомендованные тесты для оценки сердечно-сосудистого риска, в первую очередь у пациентов, у которых повреждение органов-мишеней не выявлено при обычных исследованиях.

В исследовании ЭССЕ-РФ оценка показателей распространения пульсовой волны проводится на приборах сфигмоманометр и сфигмометр Vasera VS-1500N (производитель «Fukuda», Япония).

Лодыжечно-плечевой индекс давления. Лодыжечно-плечевой индекс систолического давления (ЛПИ, ЛПИД, ЛИД) рассчитывается как соотношение систолического артериального давления, измеренного на лодыжке и плече. Прогностическая значимость ЛПИ как маркера наличия или развития в будущем атеросклеротических изменений не только в артериях нижних конечностей, но и в других сосудистых бассейнах была подтверждена в многочисленных зарубежных [39, 40] и отечественных исследованиях [41–45].

В настоящее время в Рекомендациях по профилактике ССЗ в клинической практике (2012) экспертами Европейского общества кардиологов и других европейских научных обществ рекомендовано учитывать результаты ЛПИ при оценке сердечно-сосудистого риска как у больных с признаками заболевания периферических артерий, так и у бессимптомных пациентов с умеренным риском (класс II А, уровень В) [46].

Дуплексное сканирование сонных артерий. Ультразвуковое дуплексное сканирование — это неинвазивная, широко распространенная, хорошо воспроизводимая и высокоинформативная методика, позволяющая выявлять как ранние доклинические формы патологии состояния артериальной стенки (дисфункция эндотелия, снижение эластических свойств, утолщение комплекса интима—медия), так и выраженные формы стенозов за счет атеросклеротической бляшки, определить ее структуру, состояние поверхности и осложнения [42].

Результаты популяционных исследований продемонстрировали корреляцию между степенью выраженности атеросклероза одной области сосудистого русла и вовлеченностью других бассейнов [47, 48]. Исследование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий с измерением толщины комплекса интима—медия (ТИМ) является методом выбора при неинвазивном скрининге для выявления субклинических проявлений атеросклероза. Увеличение ТИМ не только является следствием развития атеросклеротического процесса, но и может приводить к ремоделированию артерии. Обнаруженные этим методом бляшки являются значимыми предикторами последующих церебральных ишемических событий [48]. Эксперты Европейского общества кардиологов и других европейских научных обществ в Рекомендациях по профилактике ССЗ в клинической практике (2012) советуют учитывать толщину ТИМ и/или скрининга на наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях при оценке сердечно-сосудистого риска у бессимптомных пациентов с умеренным риском (класс II А, уровень В) [46]. Таким образом, ультразвуковое исследование сонных артерий позволяет получить дополнительную информацию к оценке традиционных ФР и помочь в определении тактики медикаментозного лечения в рамках первичной профилактики.

Метод дуплексного сканирования сонных артерий в исследовании ЭССЕ-РФ реализован на портативном

УЗИ-сканере высокого класса Самсунг Медисон У6 (U5) (MySono U6 (U5), Япония).

Когортное проспективное наблюдение за жизненным статусом

Проспективное наблюдение за смертностью проводится для оценки влияния ФР на смертность мужчин и женщин среднего возраста. За основу взяты материалы предыдущих исследований [13, 49, 50].

Выборка населения, прошедшая одномоментное обследование, является когортой, в которой ежегодно, начиная с 2013 г., уточняется жизненный статус каждого обследованного и заполняется специальная форма. Все выявленные случаи смерти регистрируются в специальной форме. Причины смерти кодируются по МКБ-10.

Каждый регион, принимающий участие в мониторинге, утверждает регламент сбора данных в зависимости от существующей в нем практики. По завершении сбора информации данные представляются в федеральный центр в установленном порядке и в установленные сроки. Объем когорты и достаточный период наблюдения должен обеспечить возможность исследовать вклад ФР в смертность от различных заболеваний — ССЗ и других неинфекционных заболеваний, если потери в когорте не будут превышать 5% в год. Схема наблюдения за обследованной когортой в исследовании ЭССЕ-РФ приведена на рисунке. Первый этап наблюдения за жизненным статусом когорты выполняется всеми регионами — участниками исследования ЭССЕ-РФ, оценку нефатальных событий (сердечно-сосудистых осложнений) и новых случаев ССЗ) выполняют отдельные регионы.

Проспективное наблюдение включает: ежегодное определение жизненного статуса и установление причины смерти умерших через отдел ЗАГСа (акты о смерти), Управление Росстата (медицинские свидетельства о смерти), территориальные ФОМС, ЛПУ (учет выбытия), личный (телефонный) контакт; выявление нефатальных сердечно-сосудистых осложнений с помощью ЛПУ, территориальных ФОМС или личного (телефонного) контакта.

Повторное обследование когорты позволит оценить частоту новых случаев хронических неинфекционных заболеваний и их ФР, динамику, а также оценить вклад ФР в развитие новых случаев заболевания.

Этические вопросы и защита персональной информации

Исследование ЭССЕ-РФ проводится в соответствии с этическими положениями Хельсинкской декларации [51] и Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика Good Clinical Practice (GCP)» ГОСТ Р52379-2005 [52]. Исследование проводится с одобрения этических комитетов федеральных и региональных центров.

В целях исполнения указанных выше законов, а также статьи 93 Федерального закона №323-ФЗ от 21.11.11 «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» каждый обследуемый подписывает информированное согласие на обработку своих персональных данных в целях настоящего исследования.

Стандартизация и контроль исследования и тренинг участников

Перед проведением исследования ЭССЕ-РФ проводится процедура стандартизации основных методик, на

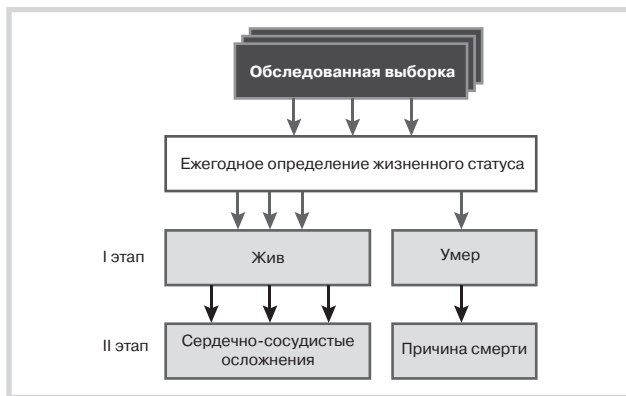


Схема наблюдения за обследованной когортой в исследовании ЭССЕ-РФ.

результаты которых могут оказать влияние субъективные факторы. Для этого с исполнителями проводятся обучающие семинары и тренировочные занятия. Контроль за правильностью выполняемых работ осуществляют сотрудники федеральных центров (мониторы).

Формирование единой федеральной базы данных (ЕФБД). Полученные данные заносятся региональными исполнителями через специально разработанную компьютерную программу ввода в базу данных и поступают через Интернет-линию в ЕФБД. Владельцем ЕФБД является Минздрав России. Статистическая обработка данных ЕФБД проводится в федеральных центрах в соответствии со стандартными методами вариационной статистики.

Заключение

Впервые в новых социально-экономических условиях в России будут получены отечественные данные об эпидемиологической ситуации по ССЗ и их ФР среди трудоспособного населения (25–64 года) такого объема и масштаба. По результатам будет получена объективная информация о распространенности основных ССЗ и их ФР среди населения, построены эпидемиологические модели сердечно-сосудистого риска и составлен прогноз здоровья россиян, проживающих в регионах с различным экономическим и географическим положением, демографическими характеристиками.

Перспективная часть исследования ЭССЕ-РФ позволит изучить вклад традиционных и новых факторов в смертность населения России в новых социально-экономических условиях начала XXI века.

Таким образом, результаты, полученные после обработки собранных в ЭССЕ-РФ материалов, обеспечат Минздрав России и региональные руководящие органы здравоохранения объективной информацией о распространенности ССЗ и их ФР в 12 субъектах Российской Федерации, а также позволят разработать модели сердечно-сосудистого риска.

Научно-организационный комитет исследования ЭССЕ-РФ

Соруководители:

Бойцов Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Государственный научно-исследователь-

ский центр профилактической медицины» Минздрава России

Чазов Евгений Иванович — академик РАН и РАМН, генеральный директор ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

Шляхто Евгений Владимирович — академик РАМН, директор ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Координаторы исследования:

Шальнова Светлана Анатольевна — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России

Конради Александра Олеговна — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова Минздрава России

Карпов Юрий Александрович — д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе, ФГБУ РКНПК Минздрава России

Координаторы в федеральных центрах:

Муромцева Галина Аркадьевна — к.б.н., ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии ХНИЗ, ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России

Жернакова Юлия Валерьевна — д.м.н., старший научный сотрудник отдела координации и мониторинга научных программ, ФГБУ РКНПК Минздрава России

Ощепкова Елена Владимировна — д.м.н., профессор, руководитель отдела регистров сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБУ РКНПК Минздрава России

Ротарь Оксана Петровна — заведующая НИЛ «Эпидемиологии АГ», ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова Минздрава России

Члены Научно-организационного комитета:

Баланова Юлия Андреевна — к.м.н., старший научный сотрудник отдела эпидемиологии ХНИЗ, ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России

Балахонова Татьяна Валентиновна — д.м.н., профессор, руководитель группы ультразвуковых исследований сосудов отдела новых методов диагностики, ФГБУ РКНПК Минздрава России

Баранова Елена Ивановна — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, первого Санкт-Петербургского ГМУ им. акад. И.П. Павлова, заместитель директора по научной работе Института сердечно-сосудистых заболеваний

Гомыранова Наталия Вячеславовна — руководитель клинико-диагностической лаборатории, ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России

Деев Александр Дмитриевич — к.физ.-мат.н., руководитель лаборатории биостатистики, ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России

Добровольский Анатолий Борисович — д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинических проблем атеротромбоза, ФГБУ РКНПК Минздрава России

Доценко Анатолий Николаевич — ведущий инженер, ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России

Евстифеева Светлана Евгеньевна — к.м.н., старший научный сотрудник отдела эпидемиологии ХНИЗ, ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России

Еганян Рузанна Азатовна — к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела первичной профилактики ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России

Капустина Анна Владимировна — старший научный сотрудник отдела эпидемиологии ХНИЗ, ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России

Концевая Анна Васильевна — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела первичной профилактики ХНИЗ в системе здравоохранения, ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России

Костарева Анна Александровна — к.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова Минздрава России

Мамедов Мехман Ниязиевич — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории междисциплинарного подхода в профилактике ХНИЗ, ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России

Масенко Валерий Павлович — д.м.н., профессор, руководитель отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований, ФГБУ РКНПК Минздрава России

Метельская Виктория Алексеевна — д.б.н., профессор, ученый секретарь, руководитель отдела изучения биомаркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России

Мешков Алексей Николаевич — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России

Панченко Елизавета Павловна — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинических проблем атеротромбоза, ФГБУ РКНПК Минздрава России

Постнов Антон Ювенальевич — д.м.н., руководитель отдела сердечно-сосудистой патологии, ФГБУ РКНПК Минздрава России

Потемкина Римма Александровна — к.м.н., руководитель отдела интегрированных программ профилактики, ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России

Пустеленин Антон Владимирович — ведущий инженер, ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России

Рогоза Анатолий Николаевич — д.б.н., профессор, руководитель отдела новых методов исследований, ФГБУ РКНПК Минздрава России

Рябыкина Галина Владимировна — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела новых методов исследований, ФГБУ РКНПК Минздрава России

Скрипникова Ирина Анатольевна — д.м.н., руководитель отдела изучения остеопороза ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России

Титов Владимир Николаевич — д.м.н., профессор, руководитель клинико-диагностической лаборатории, ФГБУ РКНПК Минздрава России

Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России

Худяков Михаил Борисович — ведущий инженер, отдел эпидемиологии ХНИЗ, ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России

Руководители и ответственные исполнители в субъектах Российской Федерации:

Владикавказ (Северная Осетия—Алания): Гутнова Светлана Казбековна — к.м.н., доцент кафедры терапии ФПДО ГОУ ВПО Северо-Осетинская ГМА, главный терапевт республики;

Тогузова Залина Асланбековна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ГОУ ВПО Северо-Осетинская ГМА;

Толпаров Георгий Валерьевич — аспирант, кафедра госпитальной терапии с ЛФК и ВК, ГОУ ВПО Северо-Осетинская ГМА

Владивосток: Невзорова Вера Афанасьевна — д.м.н., профессор, проректор по науке, заведующая кафедрой терапии ФПК Владивостокского ГМУ;

Кулакова Наталья Валентиновна — к.м.н., доцент кафедры терапии ФПК Владивостокского ГМУ

Волгоград: Недогада Сергей Владимирович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ, проректор ВолгГМУ по лечебной работе;

Чумачек Елена Валерьевна — лаборант кафедры терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

Вологда: Ильин Владимир Александрович — д.экон.н., профессор, директор ФГБУН «Института социально-экономического развития территорий» РАН, директор филиала ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный инженерно-экономический университет» в Вологде;

Касимов Риза Ахмедзакаевич — главный специалист по профилактической медицине, директор Вологодского областного центра медицинской профилактики;

Шабунова Александра Анатольевна — д.экон.н., заместитель директора ФГБУН «Институт социально-экономического развития территорий» РАН

Воронеж: Фурменко Галина Ивановна — доцент кафедры госпитальной терапии с курсом ревматологии и профпатологии ИПМО, ГБОУ ВПО «Воронежская ГМА им. Н.Н. Бурденко», главный кардиолог Воронежской области;

Минаков Эдуард Васильевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом ревматологии и профпатологии ИПМО, ГБОУ ВПО «Воронежская ГМА им. Н.Н. Бурденко»

Иваново: Назарова Ольга Анатольевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и амбулаторной медицины ГБОУ ВПО «Ивановская ГМА»;

Романчук Светлана Викторовна — к.м.н., главный врач ОБУЗ «Кардиологический диспансер», Иваново;

Белова Ольга Анатольевна — заместитель главного врача ОБУЗ «Кардиологический диспансер», Иваново

Красноярск: Гринштейн Юрий Исаевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, Институт последипломного образования КрасГМУ;

Петрова Марина Михайловна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, проректор по научной работе Института последипломного образования КрасГМУ

Оренбург: Либис Роман Аронович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Оренбургской ГМА»;

Исаева Елена Николаевна — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии Оренбургской государственной медицинской академии

Самара: Дуляков Дмитрий Викторович — д.м.н., заместитель главного врача по медчасти ГБУЗ СОККД, главный кардиолог Куйбышевской области;

Гудкова Светлана Анатольевна — врач приемного отделения ГБУЗ СОККД

Санкт-Петербург: Конради Александра Олеговна — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова Минздрава России;

Ротарь Оксана Петровна — заведующая НИЛ «Эпидемиологии АГ», ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова Минздрава России

Томск: Карпов Ростислав Сергеевич — академик РАМН, директор Томского научного центра СО РАМН и НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН;

Трубачева Ирина Анатольевна — д.м.н., руководитель отделения популяционной кардиологии с группой науч-

но-медицинской информации НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН

Тюмень: Медведева Ирина Васильевна — член-корр. РАМН, директор ГАУЗ ТО «Тюменский институт терапии»;

Шава Владимир Петрович — к.м.н., заместитель директора по лечебной работе ГАУЗ ТО «Тюменский институт терапии»;

Ефанов Алексей Юрьевич — к.м.н., научный сотрудник, ГАУЗ ТО «Тюменский институт терапии».

ЛИТЕРАТУРА

1. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Luengo-Fernandez R., Leal J., Gray A., Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics (2012): European Heart Network, Brussels and European Society of Cardiology. Sophia: Antipolis 2012.
2. Medico-demographic variables of Russian Federation in 2011. 2013: Stat. spravochnic/R; Minzdrav of Russia. М 2013; 59 с. www.mednet.ru (Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2011 г. 2013: Стат. справочник/Р; Минздрав России. М 2013: — 59 с. www.mednet.ru).
3. The Demographic Yearbook of Russia. 2010. Federal State Statistical Service (Rosstat). Moscow 2010 (Демографический ежегодник России, 2010).
4. Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики). Кардиоваск тер и проф 2011; 10: 6: 5—10.
5. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваск тер и проф 2012; 11: 2: 5—10.
6. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. Eur Heart J 2013; 34: 3028—3034.
7. Ford E.S., Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. Ann Rev Public Health 2011; 32: 5—22.
8. Всемирная организация здравоохранения. Проект комплексной глобальной системы мониторинга, включая показатели и комплекс добровольных глобальных целей по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними. Женева 2012. A_NCD_INF1-ru.pdf.
9. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., Деев А.Д., Канустина А.В., Худяков М., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Рос кардиол журн 2012; 5: 6—11.
10. Kish L. Survey Sampling. New York: John Wiley and Sons 1965.
11. Протокол и практическое руководство. Общественная интегрированная программа профилактики неинфекционных заболеваний (CINDI). ЕВБ. ВОЗ (Копенгаген) 1996.
12. Zohoori N., Mroz T.A., Popkin B., Glinskaya E., Lokshin M., Mancini D., Kozyreva P., Kosolapov M., Swafford M. Monitoring the economic transition in the Russian Federation and its implications for the demographic crisis: the Russian Longitudinal Monitoring Survey. World Dev 1998; 26: 1977—1993.
13. Shkolnikova M., Shalnova S., Shkolnikov V.M., Metelskaya V., Deev A., Andreev E., Jdanov D., Vaupel J.W. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress. Aging and Health in Russia (SAHR). BMC Public Health 2009;9: 293 doi:10.1186/1471-2458-9-293. (<http://www.biomedcentral.com/1471-2458/9/293>)
14. Peasey A., Bobak M., Kubinova R., Maljutina S., Pajak A., Tamosiunas A., Pikhart H., Nicholson A., Marmot M. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. (Study protocol). BMC Public Health 2006, 6: 255—264.
15. Rose G.A., Blackburn H., Gillum R.F., Prineas R.J. Cardiovascular survey Methods. In WHO Monograph Series No. 56 2nd edition. Geneva: World Health Organization 1982; 149—172.
16. Netzer N.C., Stoohs R.A., Netzer C.M., Clark K., Strohl K.P. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. Ann Intern Med 1999; 131: 485—491.
17. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women (Европейские клинические рекомендации). Osteoporosis Int 2013; 24: 23—57.
18. Захаров С.В., Малева Т.М., Синявская О.В. Программа «Поколения и гендер» в России: вопросы методологии (С. 35). Родители и дети, мужчины и женщины в семье и обществе. Под ред. Т.М. Малевой, О.В. Синявской. Независимый институт социальной политики. М: НИСП 2007.
19. <http://www.unece.org/pau/ggp/Welcome.html>. Generations and Gender Programme 2008.
20. Cohen S., Kamarck T., Mermelstein R. A global measure of perceived stress. J Health Soc Behav 1983; 24: 385—396.
21. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression scale. Acta Psychiatr Scand 1983; 67: 361—370.
22. The EuroQol Group. EuroQol—a new facility for measurement of health-related quality of life. Health Policy 1990; 16: 3: 199—208.
23. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Антигипертензивная эффективность и влияние на состояние органов-мишеней терапии зофеноприлом, в том числе в сочетании с небивололом. Рос кардиол журн 2007; 6: 42—50.
24. Тихонова Н.Е. Состояние здоровья среднего класса в России. Мир России: социология, этнология 2008; 17: 4: 90—110.
25. Российские рекомендации (четвертый пересмотр, 2010 г.) «Диагностика и лечение артериальной гипертензии». Журн Системные гипертензии 2010; 3: 5—26.
26. International Chair on Cardiometabolic Risk. CMR e-journal 2013; 6: Issue 1, (www.cardiometabolic-risk.org).
27. Профилактика ишемической болезни сердца (Методические указания). М 1983.
28. Основные эпидемиологические методы изучения сердечно-сосудистых заболеваний (Методические материалы). М 1993.
29. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. М: Медицина 1984.
30. Муромцева Г.А. Стандартизация анализа ЭКГ по Миннесотскому коду. В кн.: Нормативные параметры ЭКГ у детей и подростков. Под ред. М.А. Школьниковой, И.М. Миклашевича, Л.А. Калинина. М 2010; 181—231.
31. Prineas R.J., Crow R.S., Zhu-Ming Zhang. The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings. Standards and Procedures of ECG Measurement in Epidemiologic and Clinical Trials. 2-nd Ed. New and Enlarged. Springer — London — Dordrecht Heidelberg — New York 2010.
32. (www.fsvok.ru/center/list/default.asp/Официальный сайт ФСВОК.
33. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364: 937—952.
34. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. Diabetologia 1985; 28: 412—419.
35. Toulon P., Smirnov M., Triscott M., Safa O., Biguzzi E., Bouziane K., Tripodi A. A new chromogenic assay (HemosIL ThromboPath) is sensitive to major

- prothrombotic risk factors affecting the protein C pathway. Results of a multicenter study. *Thromb Res* 2009; 124: 137–143.
36. Ferroni P, Della-Morter D, Pileggi A, Farina F, Martini F, Meneghini L.F., Palmirotta R., Ricordi C., Rundek T., Valente M.G., Guadagniet F. Impact of Statins on the Coagulation Status of Type 2 Diabetes Patients Evaluated by a Novel Thrombin-Generation Assay. *Cardiovascular Drug Therapy* 2012.
 37. Литвин А.Ю. Микроальбуминурия: методы определения и клиническое значение. *Consilium Medicum* 2001; 13: 3.
 38. Конради А.О. Определение микроальбуминурии у пациентов с артериальной гипертензией: зачем, кому, когда и как? *Пробл жен здоровья* 2009; 3.
 39. Zheng Z.J., Sharrett A.R., Chambless L.E., Rosamond W.D., Nieto F.J., Sheps D.S., Dobs A., Evans G.W., Heiss G. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 1997; 131: 1: 115–125.
 40. Weatherley B.D., Jeanette J.N., Heiss G., Chambless L.E., Sharrett A.R., Nieto F.J., Folsom A.R., Rosamond W.D. The association of the ankle-brachial index with incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities ARIC study. 1987–2001. *BMC Cardiovasc Dis* 2007; 7: 3. doi:10.1186/1471-2261-7-3.
 41. Диагностика и лечение больных с заболеваниями периферических артерий. Рекомендации Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. М 2007.
 42. Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Чихладзе Н.М., Позорелова О.А., Мусеева Н.М., Сивакова О.А. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией. М: Атмосфера 2008.
 43. McDermott M.M., Liu K., Criqui M.H., Ruth K., Goff D., Saad M.F., Wu C., Homma S., Sharrett A.R. Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 1: 33–41.
 44. Кириченко А.А., Иванов С.С. Значение скринингового измерения лодыжечно-плечевого индекса у здоровых людей. *Функциональная диагностика* 2008; 3: 16–22.
 45. Ankle Brachial Index Collaboration, Ankle Brachial Index Combined With Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality A Metaanalysis. *JAMA* 2008; 300: 2: 197–208.
 46. Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012). *Рос кардиол журн* 2012; 4: приложение 2: 84.
 47. Eleid M.F., Lester S.J., Wiedenbeck T.L., Patel S.D., Appleton C.P., Nelson M.R. Carotid ultrasound identifies high risk subclinical atherosclerosis in adults with low framingham risk scores. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 8: 802–808.
 48. Балахонова Т.В., Трипотень М.И., Позорелова О.А. Ультразвуковые методы оценки толщины комплекса интима-медия артериальной стенки. *Мед журн SonoAce-Ultrasound* 2010; 21: 57–63.
 49. Эпидемиология и факторы риска ишемической болезни сердца. Под ред. А.Н. Климова. Л: Медицина 1989.
 50. Tunstall-Pedoe H. (Ed). MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. WHO (Geneva) 2003.
 51. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [http://www.wma.net/en30publications/10policies/b3/17c.pdf].
 52. ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика». Национальный стандарт Российской Федерации. М 2006 [http://standard.gost.ru].