

СМЕРТНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ 55 ЛЕТ И СТАРШЕ И ЕЕ АССОЦИИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ТРАДИЦИОННЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА И МАРКЕРАМИ ВОСПАЛЕНИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Шальнова С. А.¹, Имаева А. Э.¹, Капустина А. В.¹, Туаева Е. М.¹, Баланова Ю. А.¹, Муромцева Г. А.¹, Деев А. Д.¹, Школьников М. А.², Школьников В. М.³

Цель. Оценить ассоциации ишемической болезни сердца (ИБС), традиционных факторов риска (ФР) и маркеров воспаления с общей и сердечно-сосудистой смертностью населения 55 лет и старше.

Материал и методы. Результаты получены в рамках проспективного когортного исследования "Стресс, старение и здоровье". Всего обследовано 1876 москвичей в возрасте 55 лет и старше, оценивались традиционные ФР и маркеры воспаления. Эпидемиологический диагноз ИБС (определенной и возможной) ставился на основании алгоритмов вопросника Роуза и результатов анализа ЭКГ. Наблюдение за смертностью составило в среднем 7,05 лет. Зарегистрировано 411 случаев смерти, из которых 247 — от ССЗ. Статистический анализ данных проводился с помощью статистического пакета SAS.

Результаты. Рост общей и сердечно-сосудистой смертности в целом происходит градиентно от 15% и 8,2% у лиц без ИБС до 32,2% и 22,1%, соответственно, у больных с признаками определенной ИБС. Доля смерти от ССЗ в структуре общей смертности составила 60%. После коррекции по полу, возрасту и наличию определенной ИБС в многофакторную модель смертности от всех причин были отобраны повышенное АД ($p=0,001$), курение ($p=0,0001$), низкий уровень липопротеидов высокой плотности ($p=0,02$) и общего холестерина ($p=0,02$), повышенные уровни высокочувствительного С-реактивного белка ($p=0,02$) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) ($p=0,007$), а также ЧСС выше 80 уд./мин ($p=0,002$). Для сердечно-сосудистой смерти значимыми были курение ($p=0,0001$), повышенное АД ($p=0,004$), ЧСС выше 80 уд./мин ($p=0,005$) и ИЛ-6 ($p=0,005$).

Заключение. Наряду с определенной ИБС выявлены достоверные независимые неблагоприятные ассоциации некоторых традиционных ФР и маркеров воспаления со смертностью населения 55 лет и старше.

Российский кардиологический журнал 2016, 6 (134): 15–19

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-6-15-19>

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, факторы риска, маркеры воспаления, общая смертность, сердечно-сосудистая смертность.

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава России, Москва, Россия; ²Обособленное структурное подразделение Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия; ³Институт демографических исследований Макса Планка, Росток, Германия.

Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Имаева А. Э.* — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Капустина А. В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Туаева Е. М. — аспирант отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Баланова Ю. А. — к.м.н., в.н.с. лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела хронических неинфекционных заболеваний, Деев А. Д. — к.ф.-м.н., руководитель лаборатории медицинской биостатистики, Школьников М. А. — д.м.н., профессор, директор, Школьников В. М. — руководитель лаборатории демографии.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, АГ — артериальная гипертония, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭКГ — электрокардиограмма, АД — артериальное давление, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ХС — холестерин, ХС-ЛВП — холестерин липопротеиды высокой плотности, ЛКЦ — лейкоциты, ИМТ — индекс массы тела, вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ЧСС — частота сердечных сокращений, МК — Миннесотский код, ОР — отношение рисков.

Рукопись получена 27.05.2016

Рецензия получена 29.05.2016

Принята к публикации 06.06.2016

MORTALITY IN 55 YEARS AND OLDER POPULATION AND ITS RELATION WITH ISCHEMIC HEART DISEASE, TRADITIONAL RISK FACTORS AND INFLAMMATION MARKERS: THE RESULTS OF PROSPECTIVE COHORT STUDY

Shalnova S. A.¹, Imaeva A. E.¹, Kapustina A. V.¹, Tyayeva E. M.¹, Balanova Yu. A.¹, Muromtseva G. A.¹, Deev A. D.¹, Shkolnikova M. A.², Shkolnikov V. M.³

Aim. To evaluate associations of ischemic heart disease (CHD), traditional risk factors (RF) and inflammatory biomarkers with all-cause and cardiovascular (CVD) mortality in the population aged 55 years or older.

Material and methods. The results were obtained from the prospective cohort study "Stress, aging and health in Russia". The population based sample of 1,876 Muscovites aged 55 years and older were enrolled. Traditional RF, inflammation biomarkers and type of CHD were included into analysis. CHD, "definite" and "possible" defined based on ECG criteria of Minnesota Code and angina pectoris algorithm from Rose questionnaire. Mean follow-up time was 7,05 years, and 411 deaths (247 death from CVD) were identified. Statistical analysis was performed using the statistical package SAS.

Results. All-cause and CVD mortality increased from 15% and 8,2% in patients without CHD to 32,2% and 22,1% in those with evidence of definite CHD. The proportion of CVD deaths in all-cause mortality was 60%. The cumulative risk of all-cause and CVD mortality was higher in patients with definite CHD compared with those who did not have CHD or had possible CHD. After adjusting for age and sex and (definite) CHD, to the all-cause mortality model were selected high blood pressure ($p=0,001$), smoking ($p=0,0001$), low levels of high-density lipoprotein cholesterol

($p=0,02$) and total cholesterol ($p=0,02$), elevated levels of high-sensitivity C-reactive protein ($p=0,02$) and interleukin-6 (IL-6) ($p=0,007$), and heart rate (HR) >80 per min ($p=0,002$). For CVD mortality significant risk factors were smoking ($p=0,0001$), high blood pressure ($p=0,004$), HR >80 per min ($p=0,005$) and IL-6 ($p=0,005$).

Conclusions. Definite CHD and risk factors were significantly associated with all-cause and CVD mortality in the population aged 55 years or older.

Russ J Cardiol 2016, 6 (134): 15–19

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-6-15-19>

Key words: ischemic heart disease, risk factors, inflammatory markers, general mortality, cardiovascular mortality.

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia; ²Yu. E. Veltishchev Separate Structural Department the Scientific-Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia; ³Max Planck Institute for Demographic Research, Rostock, Germany.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), и в частности ИБС, в течение последних десятилетий остаются лидирующими причинами смерти населения экономически развитых стран. Проводимые лечебно-профилактические мероприятия, особенно в отношении лиц трудоспособного возраста, привели к изменению возрастной структуры населения и, соответственно, увеличению численности населения пожилого возраста, и, в результате, бремя смертности от ИБС легло на население старше трудоспособного возраста [1].

Течение ИБС у лиц старшей возрастной группы имеет несколько особенностей. Среди них длительное субклиническое течение ИБС, наличие множества ФР и, как следствие, их взаимодействие, изменение в уровне маркеров воспаления. При этом возраст самостоятельно ассоциируется с распространенностью каждого ФР и маркера воспаления [2]. Так, по некоторым данным распространенность АГ и ожирения с возрастом увеличивается, в то время как частота курения и дислипидемии снижается, в свою очередь ИЛ-6, по сравнению СРБ, несколько сильнее влияет на возникновение и течение ИБС [3, 4]. Тем не менее, большинство эпидемиологических работ, посвященных оценке вклада ФР и маркеров воспаления в смертность от ИБС, были проведены на лицах молодого и среднего возраста и, в связи с этим, полученные ранее результаты невозможно экстраполировать на контингент лиц старше трудоспособного возраста. В то время как, для формирования и проведения эффективных профилактических программ в этом возрасте необходимо иметь данные о факторах, формирующих инвалидизацию и смертность.

Целью настоящего исследования, стало изучение ассоциаций между ИБС, ФР и маркерами воспаления и смертностью у населения в возрасте 55 лет и старше.

Материал и методы

Настоящая работа проведена в рамках проспективного когортного исследования “Стресс, старение и здоровье” (Stress, Aging and Health in Russia — SАНR), проведенного в ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России (ГНИЦПМ) при участии Института Демографических Исследований Макса Планка (Росток, Германия) и Университета Дьюка (Дарем, США). Продолжительность наблюдения 7 лет.

Исследование проводилось на представительной выборке, сформированной случайно из неорганизованного населения г. Москвы, обследованного ранее в разные годы сотрудниками ГНИЦПМ. Всего было включено 1876 человек, в том числе 898 мужчин (48%) и 978 женщин (52%). Работа была одобрена Независимым этическим комитетом ГНИЦПМ и Экспертным Советом университета Дьюка. Перед включением в исследование участники подписывали информированное согласие.

В обследовании выполнялся опрос по анкете, разработанной специалистами отдела эпидемиологии ГНИЦПМ с участием международных экспертов [5]. Статус курения определялся по вопроснику, при этом за курящих принимали выкуривавших одну или более сигарет в сутки.

Ожирение определяли при $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$. ИМТ рассчитывался по формуле Кетле: $\text{вес (кг)}/(\text{рост (м)})^2$. Для вычисления ИМТ измерение роста проводилось по стандартной методике. За абдоминальное ожирение принимали $ОТ \geq 102 \text{ см}$ для мужчин и $\geq 88 \text{ см}$ для женщин. Окружность талии (ОТ) определяли также по стандартной методике с помощью сантиметровой ленты в положении стоя, руки вдоль туловища.

Артериальная гипертензия (АГ) характеризовалась уровнем САД равным 140 мм рт.ст. и выше или уровнем ДАД 90 мм рт.ст. и выше или приемом гипотензивных препаратов. Артериальное давление измерялось электронным автоматическим тонометром Omron HEM-712. АД регистрировалось дважды с интервалом примерно 2-3 минуты, в анализ включалось среднее из двух измерений.

В общем анализе крови определялись число лейкоцитов (ЛКЦ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ), в биохимическом анализе крови — показатели общего холестерина, ХС-ЛВП и триглицеридов. Измерения проводились ферментным методом на автоанализаторе “Airion-200” (Италия), с использованием реактивов “Human” (Германия).

Концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) в крови определяли высокочувствительным иммунонефелометрическим методом с применением антисывороток фирмы “Behring” (Германия), повышенным считали уровень вч-СРБ выше 3 мг/л. Фибриноген (ФГ) в крови исследовали методом Клауса повышенным уровнем считали уровень выше 4,1 г/л. Уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) определяли в крови количественным методом с использованием ELISA-technique. Значение ИЛ-6 выше 1,4 пг/мл считалось повышенным.

Диагноз ИБС ставился с помощью стандартной анкеты, разработанной Лондонской школой гигиены (вопросник ВОЗ (Rose)), а также по результатам анализа ЭКГ [6, 7]. Электрокардиограмма (ЭКГ) регистрировалась в покое, лежа на спине, в 12-ти отведениях на электрокардиографе со скоростью протяжки бумаги 25 мм в секунду, с последующим кодированием по Миннесотскому коду (МК). Диагноз ИБС ставили при наличии хотя бы одного из следующих состояний: стенокардии напряжения (по вопроснику ВОЗ), перенесенного крупноочагового ИМ (по МК), ишемических изменений ЭКГ без гипертрофии левого желудочка (по МК) или нарушений ритма и проводимости, а именно мерцании или трепетании предсердий, блокады левой ножки пучка Гиса, атриовентрикулярной блокады (по МК). Выделяли две формы ИБС [8].

Таблица 1

Смертность от всех причин и от ССЗ среди мужчин и женщин 55 лет и старше (кумулятивный %)

	Смертность от всех причин			Смертность от ССЗ		
	Мужчины (%)	Женщины (%)	Все (%)	Мужчины (%)	Женщины (%)	Все (%)
Нет ИБС	81 (20,7)	33 (8,9)	114 (15)	46 (11,9)	16 (4,3)	62 (8,2)
Возможная ИБС	96 (31,3)	54 (15,4)	150 (22,8)	56 (18,2)	28 (8,0)	84 (12,8)
Определенная ИБС	96 (47,8)	51 (19,9)	147 (32,2)	67 (33,3)	31 (12,3)	101 (22,1)

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Более подробно протокол исследования описан ранее [5]. Смертность изучалась с помощью стандартных методов, на базе постоянно действующего регистра смерти. Среднее время наблюдения составило 7,05 лет. За время наблюдения было зарегистрировано 411 случаев смерти, в том числе 247 человек умерли от ССЗ.

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета статистического анализа и доставки информации — SAS (Statistical Analysis System). В исследовании были использованы как методы стандартной описательной статистики, так методы аналитической статистики, такие как дисперсионно-ковариационный анализ (обобщенный линейный анализ), метод логистической регрессии. Изучение смертности проводилось с использованием метода пропорционального риска (Кокса). Анализ проводился при коррекции переменных на пол и возраст и стратификацию на образование. Статистическая обработка полученных данных проводилась в лаборатории биостатистики ГНИЦПМ.

Результаты

Общая распространенность ИБС по классическим критериям составила 59,5%, в том числе у 35,2% лиц 55 лет и старше обнаружена возможная ИБС, а 24,3% — имеют признаки определенной ИБС, которая, как следует из определения, наиболее близка к клиническому диагнозу ИБС. В таблице 1 представлено распределение случаев смерти от всех причин и от ССЗ в зависимости от наличия и формы ИБС. Как и ожидалось наименьшая смертность наблюдалась у лиц без ИБС, наибольшая — у больных с определенной ИБС. Причем рост сердечно-сосудистой смертности происходит быстрее, чем смертности от всех причин. Так, градиенты общей смертности между группами без ИБС и с возможной ИБС, а также между лицами с возможной и определенной ИБС составили 52% и 41,2%, соответственно, а градиент смертности от ССЗ — 56,1% и 72,6. При этом мужчины умирали более чем в 2 раза чаще по сравнению с женщинами, как от всех причин, так и от ССЗ.

Доля сердечно-сосудистой смертности в структуре общей смертности составила 60%. Закономерно, что от ССЗ чаще всего умирали больные с определенной ИБС, реже — те, кто не имел признаков заболевания (68,7% против 54,9%, соответственно).

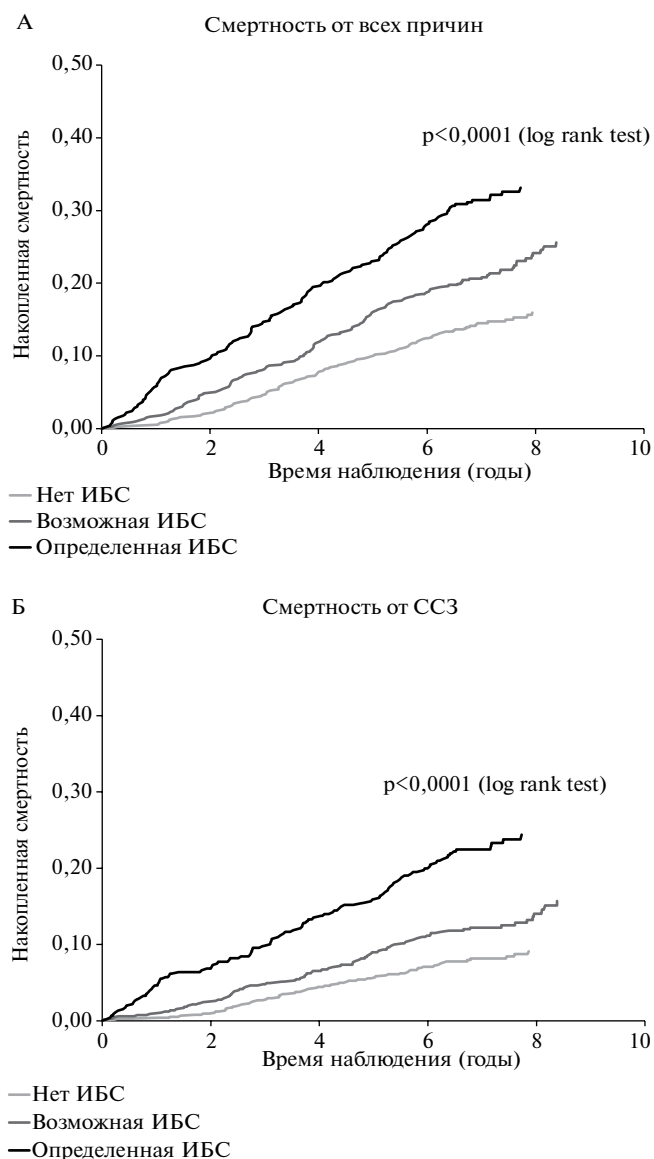


Рис. 1. Кумулятивный риск смертности от всех причин (А) и от ССЗ (Б) среди населения 55 лет и старше в зависимости от наличия ИБС.

Примечание: $p < 0,0001$ (long rank test).

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Кумулятивный риск общей и сердечно-сосудистой смерти, представленный на рисунке 1, подтверждает полученные данные. Наименьшая смертность от всех причин наблюдается у обследуемых без при-

Таблица 2

Ассоциации возможной и определенной ИБС со смертностью при коррекции на пол и возраст и стратификации по образованию

Форма ИБС	ОР	95% ДИ	p
Смертность от всех причин			
Возможная ИБС	1,240	0,969; 1,587	0,0880
Определенная ИБС	1,884	1,468; 2,240	0,0001
Смертность от ССЗ			
Возможная ИБС	1,216	0,872; 1,654	0,2487
Определенная ИБС	2,234	1,619; 3,084	0,0001

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОР — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал.

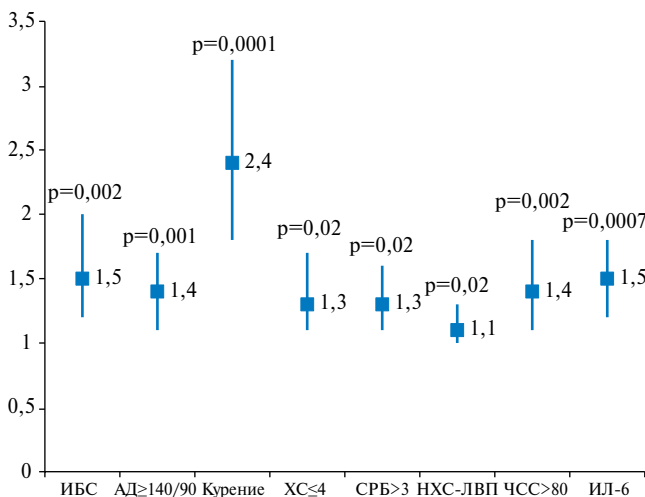


Рис. 2. Взаимосвязь определенной ИБС, факторов риска, маркеров воспаления и смертности от всех причин при коррекции по полу и возрасту (многофакторный анализ) у лиц 55 лет и старше.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, АД — артериальное давление, ХС — холестерин, СРБ — С-реактивный белок, НХС-ЛВП — низкий уровень липопротеидов высокой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений, ИЛ-6 — интерлейкин-6.

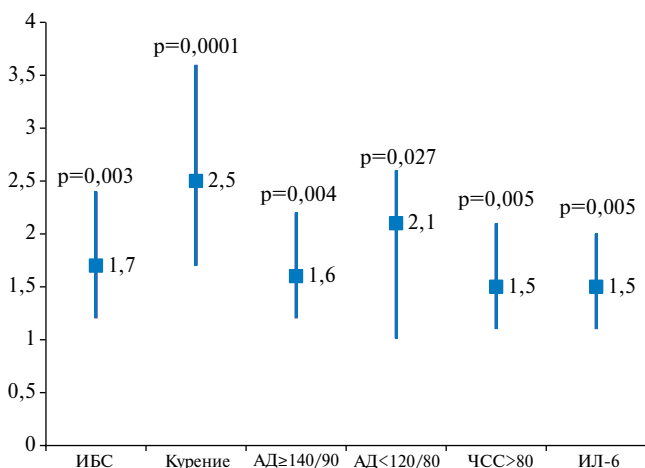


Рис. 3. Взаимосвязь определенной ИБС, факторов риска и смертности от ССЗ при коррекции по полу и возрасту (многофакторный анализ) у лиц 55 лет и старше.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, АД — артериальная гипертензия, ЧСС — частота сердечных сокращений, ИЛ-6 — интерлейкин.

знаков ИБС, наибольшая — у лиц с определенной формой ИБС. Следует отметить, что возможная ИБС занимает промежуточное положение, но располагается ближе к тем, у кого нет данной патологии. Различия для трендов ассоциаций статуса ИБС со смертностью от всех причин статистически значимы ($p=0,0001$). Кривые смертности от ССЗ отражают полученные результаты по смертности от всех причин и демонстрируют достоверные различия между теми, кто не имел ИБС, и лицами с признаками определенной ИБС. Смертность лиц с возможной ИБС также, как и в случае с общей смертностью, близка к смертности лиц без ИБС. Различия для трендов аналогично статистически значимы ($p=0,0001$).

По данным анализа пропорционального риска, после коррекции на пол и возраст, оказалось, что только определенная ИБС достоверно ассоциируется как с общей ($p=0,0001$), так и с сердечно-сосудистой смертностью ($p=0,0001$), тогда как возможная ИБС не была взаимосвязана ни с общей, ни с сердечно-сосудистой смертностью ($p=0,09$ и $p=0,25$, соответственно) (табл. 2).

Таким образом, эпидемиологический диагноз определенной ИБС является крайне неблагоприятным, и немаловажным представляется оценить одновременное влияние факторов риска и маркеров воспаления на смертность от всех причин и ССЗ у лиц.

С этой целью был проведен многофакторный анализ с помощью модели пропорционального риска Кокса (рис. 2). Из всех факторов, изученных в исследовании, после коррекции на пол, возраст и ИБС, в модель смертности от всех причин отобрались следующие факторы: АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., курение в настоящее время, ЧСС более 80 уд./мин, низкие уровни ХС-ЛВП и ХС, а также повышенный уровень маркеров воспаления — ИЛ-6 и вч-СРБ. Примечательно, что уровень общего холестерина менее 4 ммоль/л оказался прогностически неблагоприятным, а холестерин более 7,9 ммоль/л статистически незначимо ассоциировался со смертностью (ОР=1,3, [95% ДИ: 0,9-2,2], $p=0,2$). Важно отметить, что определенная ИБС оставалась значимой в отношении общей смертности, несмотря на включение в анализ ФР и маркеров воспаления.

Аналогичный анализ был проведен в отношении смертности от ССЗ (рис. 3). Оказалось, что риск сердечно-сосудистой смертности повышается при наличии курения и повышенного давления, частоты пульса выше 80 уд./мин и повышенного уровня ИЛ-6. В то же время взаимосвязи с липидами и вч-СРБ выявлено не было, при этом появился такой показатель, как АД ниже 120/90 мм рт.ст. Также, как и в предыдущем многофакторном анализе ИБС достоверно повышала риск смерти (ОР=1,7, [95% ДИ: 1,2-2,4], $p=0,003$).

Обсуждение

Наверное, нет ничего удивительного в том, что смертность среди тех, кто страдает ИБС, выше, чем при отсутствии этой патологии. Хотелось бы подчеркнуть, что эпидемиологический диагноз определенной ИБС является прогностически неблагоприятным, будучи наиболее близким по критериям к клиническому диагнозу. Иначе говоря, стоит внимательно относиться к эпидемиологическим критериям, особенно при обследовании пожилого населения.

Важно отметить, что даже после коррекции по полу, возрасту, наличию ИБС был выявлен набор факторов, имеющих самостоятельный вклад в смертность. Так, курение в 2,5 раза увеличивает риск умереть по сравнению с отсутствием этого фактора у пациентов. Полученные данные подтверждаются результатами мета-анализа, проведенного с участием пациентов старше 60 лет, у которых риск возникновения острых коронарных событий, а также риск сердечно-сосудистой смертности повышался в зависимости от курения [9]. Кроме курения, общими для смертности от всех причин и ССЗ являются ассоциации с повышенным АД, повышенным ЧСС и повышенным ИЛ-6. Взаимосвязь повышенного АД со смертностью среди пожилых лиц выявлялась ранее. Так, Carlsson AC, et al. показали достоверные ассоциации различных уровней артериального давления как с общей, так и с сердечно-сосудистой смертностью [10]. Вместе с тем, позднее исследователями из Кореи были обнаружены также достоверные ассоциации со смертностью пониженного уровня АД [11]. В нашем исследовании также обнаружены ассоциации низкого АД и сердечно-сосудистой смертности, которые, вероятно, могут быть связаны с наличием как сердечной, так и церебро-вазкулярной недостаточности в пожилом возрасте при наличии ИБС. Интересно, что ассоциации низкого уровня ХС со смертностью

от всех причин были показаны и ранее. Так, Brescianini S, et al. обнаружили, что ХС ниже 4,9 ммоль/л у лиц старше 65 лет является прогностически неблагоприятным [12]. Исследователи объясняют полученные данные возможным наличием коморбидных заболеваний, сопровождающихся снижением ХС и приводящих к смертельному исходу. В то же время отсутствие вклада повышенного ХС в смертность может объясняться “эффектом выживаемости”, то есть ранней смертности лиц с неблагоприятным прогнозом вследствие высокой концентрации холестерина в крови [13]. Роль повышенной ЧСС в смертности в наше время хорошо представлена, в том числе и в пожилых когортах. Benetos A, et al. в крупном исследовании французской популяции мужчин показали, что повышенная ЧСС (более 80 уд./мин) является предиктором смертности пожилого населения, независимо от возраста и других известных факторов риска [14]. Интересно, что повышенный СРБ достоверно ассоциируется только с общей смертностью, будучи менее специфичным, по сравнению с ИЛ-6. Похожие данные были получены Hussein AA, et al., которые показали, что ИЛ-6 является более значимым фактором риска внезапной сердечной смерти у пожилых лиц [15].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о достоверном прогностически неблагоприятном влиянии эпидемиологического диагноза ИБС, а также некоторых ФР в смертность лиц старше трудоспособного возраста. Более того, имеются некоторые особенности этих ассоциаций, низкий уровень холестерина или АД, которые характерны для данной возрастной группы, которые необходимо учитывать при назначении терапии. Все это диктует необходимость разработки лечебно-профилактических мер с учетом возраста, особенно принимая во внимание тенденции увеличения предпензионного возрастного предела.

Литература

- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *European Heart Journal*. 2014; 35 (42) 2950-9; DOI: 10.1093/eurheartj/ehu299.
- Odden MC, Coxson PG, Moran A, et al. The Impact of the Aging Population on Coronary Heart Disease in the U.S. *The American journal of medicine*. 2011; 124(9): 827-33. e5. doi:10.1016/j.amjmed.2011.04.010.
- Truthmann J, Busch MA, Scheidt-Nave C, et al. Modifiable cardiovascular risk factors in adults aged 40-79 years in Germany with and without prior coronary heart disease or stroke. *BMC Public Health*. 2015; 15: 701. doi.org/10.1186/s12889-015-1929-5
- Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation*. 2004; 108: 2317-22. doi: 10.1161/01.CIR.0000097109.90783.FC
- Shkolnikova M, Shalnova S, Shkolnikov VM, et al. 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. http://doi.org/10.1186/1471-2458-9-293.
- Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, et al. Cardiovascular Survey Methods. World Health Organization. Geneva. 1982; p. 123.
- Abernathy JR, Thorn MD, Trobaugh GB, et al. Prevalence of ischemic resting and stress electrocardiographic abnormalities and angina among 40- to 59-year-old men in selected U.S. and U.S.S.R. populations. *Circulation*. 1988; 77 (2): 270-8, doi: 10.1161/01.CIR.77.2.270.
- Zhukovsky GS. Relations between several risk factors with the prevalence of coronary heart disease in men aged 40-59 years. *Ter Arkh*. 1981; 53(1): 33-40. (Жуковский Г.С. Связь некоторых факторов риска с распространенностью ИБС у мужчин в возрасте 40-59 лет. *Терапевтический архив* 1981; 53(1): 33-40).
- Mons U, Müzzinler A, Gellert C, et al. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ*. 2015; 20; 350: h1551. doi: 10.1136/bmj.h1551.
- Carlsson AC, Theobald H, Hellénus ML, et al. Cardiovascular and total mortality in men and women with different blood pressure levels-A 26-year follow-up. *Blood Press*. 2009; 18(3):105-10. doi: 10.1080/08037050903013881.
- Yi S-W, Hong S, Ohrr H. Low Systolic Blood Pressure and Mortality From All-Cause and Vascular Diseases Among the Rural Elderly in Korea; Kangwha Cohort Study. *Medicine*. 2015; 94(2), e245. http://doi.org/10.1097/MD.0000000000000245.
- Brescianini S, Maggi S, Farchi G, et al. Low total cholesterol and increased risk of dying: are low levels clinical warning signs in the elderly? Results from the Italian Longitudinal Study on Aging. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003; 51(7), 991-6. doi: 10.1046/j.1365-2389.2003.51313.x
- Imaeva AE, Tyayeva EM, Shalnova SA, et al. Coronary heart disease and risk factors among elderly. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016; 15(2): 93-9. (Имаева А.Э., Тьяева Е.М., Шальнова С.А. Киселева Н.В. Ишемическая болезнь сердца и факторы риска у населения пожилого возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016; 15(2): 93-9).
- Benetos A, Thomas F, Bean K, et al. Resting heart rate in older people: a predictor of survival to age 85. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003; 51(2), 284-285. doi:10.1046/j.1532-5415.2003.51080.x
- Hussein AA, Gottdiener JS, Bartz TM, et al. Inflammation and sudden cardiac death in a community-based population of older adults: The Cardiovascular Health Study. *Heart Rhythm*. 2003; 10(10): 1425-32. doi:10.1016/j.hrthm.2013.07.004