

М.И. Воевода, В.Н. Максимов, С.К. Малютина

СЕМЕЙНЫЙ АНАМНЕЗ И ЕГО СВЯЗЬ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В МУЖСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ НОВОСИБИРСКА

ГУ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск

Стандартными эпидемиологическими методами изучена распространенность наследственной отягощенности по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) и ее связь с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ) в мужской популяции 25-64-летних жителей г. Новосибирска. Установлено, что распространенность наследственной отягощенности по ИБС у мужчин — 26,8 %, по артериальной гипертензии — 38,7 %. Связь наследственной отягощенности по ССЗ с наличием заболевания у пробанда оценивалась с помощью унивариантного и множественного логистического регрессионного анализа. Увеличивают риск иметь АГ: повышение индекса массы тела, возраста, образования, повышение уровня триглицеридов, общего холестерина, факт курения, артериальная гипертензия у родственников первой степени родства, инсульт, сердечный приступ у отца. Увеличивают риск иметь ИБС: повышение возраста, индекса атерогенности, индекса массы тела, а также наличие артериальной гипертензии, наследственной отягощенности по ИБС, артериальной гипертензии у сестер, родителей. Наследственная отягощенность по ССЗ в популяции является одним из независимых факторов риска развития ИБС и АГ, благодаря значительной распространенности и простоте выявления может использоваться как один из критериев для формирования групп повышенного риска с целью проведения первичной профилактики.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, семейный анамнез, популяционные исследования

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему остаются одной из основных причин инвалидности и смертности среди наиболее трудоспособной части населения [1, 2, 3, 4]. В г. Новосибирске распространенность ССЗ особенно высока [5, 6]. В связи с этим остро стоит проблема профилактики ССЗ как на популяционном, так и на индивидуальном уровнях [7, 8]. Без простых и доступных критериев формирования групп повышенного риска стоимость ее оказывается значительной. Использование семейного анамнеза как одного из основных критериев для формирования групп повышенного риска при построении стратегии первичной профилактики позволило бы сделать ее экономически более эффективной [11]. Однако прогностическая значимость семейного анамнеза для заболеваемости ССЗ в разных исследованиях оценивается неоднозначно [12, 13, 14, 15, 16]. Для расчета индивидуального прогноза и создания основанных на нем рекомендаций необходимо учитывать особенности конкретной популяции.

Целью настоящей работы явилось изучение распространенности наследственной отягощенности по ССЗ и ее связи с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ) в популяции г. Новосибирска.

Материал и методы

Материал для исследования набран в ходе четырех одномоментных эпидемиологических скринингов. В 1983-1984 гг. — Всесоюзная кооперативная программа «Эпидемиология ИБС и атеросклероза в различных регионах страны». В 1985-1995 гг. — международная кооперативная программа по изучению тенденций заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и определяющих их факторов (программа ВОЗ «MONICA»), в рамках которой было проведено три одномоментных скринирующих обследования. Поскольку принципиальные подходы и методики исследований по обеим программам были практически идентичными, а данные предварительных расчетов совпадали, — это дало нам возможность объединить полученный материал

Таблица 1

**Сроки обследования и
размеры репрезентативных выборок
неорганизованного населения г. Новосибирска**

Периоды обследования	Мужчины
1983-1984 гг.	1581
1985-1986 гг.	2204
1988-1989 гг.	1721
1994-1995 гг.	1605
1983-1995 гг.	7111

для анализа. Общая численность всех обследованных выборок приведена в *таблице 1*.

Для проведения скринингов на основе избирательных списков с помощью таблицы случайных чисел были сформированы репрезентативные выборки для каждого района города, включенного в исследование. Обследование проводилось стандартными методами, принятыми в эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, и включало опрос по анкете Rose на выявление стенокардии напряжения, опрос о семейном анамнезе, курении, двукратное измерение артериального давления, антропометрию, исследование липидного профиля крови, запись ЭКГ покоя в 12 стандартных отведениях с последующей оценкой двумя независимыми кодировщиками по Миннесотскому коду. Для классификации форм ИБС использовали принятые в эпидемиологии критерии.

Наследственность обследуемого считалась отягощенной по АГ, если АГ имела хотя бы у одного из следующих родственников: отца, матери, брата, сестры или детей.

Наследственность обследуемого считалась отягощенной по ИБС, если имелся хотя бы один признак из перечисленных — инфаркт миокарда у одного из родителей; смерть от сердечного приступа отца или матери; сердечный приступ (стенокардия) у одного из следующих родственников: отца, матери, брата, сестры или детей.

Результаты и обсуждение

Распространенность наследственной отягощенности по ИБС у мужчин — 26,8% (*Таблица 2*). Распространенность наследственной отягощенности по артериальной гипертензии — 38,7 % (*таблица 2*). Распространенность наследственной отягощенности по АГ у мужчин в возрастном интервале 25-64 года составила 38,7%, что совпадает с данными, полученными в других популяциях, в частности испанской [17]. Она претерпевает существенные изменения от одной возрастной группы к другой. Распространенность наследственной отягощенности по АГ повышается в 35-44 года по сравнению с младшей возрастной группой, что, вероятно, связано с доживанием родственников пробандов до возраста массовых клинических

проявлений АГ и других ССЗ. В последующих двух возрастных группах происходит значительное снижение доли лиц с наследственной отягощенностью по АГ — с 46,8% в возрастной группе 35-44 года до 30,0% в старшей возрастной группе, что может быть свидетельством выбывания мужчин с наследственной отягощенностью по АГ из популяции, так как индивидуумы, имеющие наследственную отягощенность по АГ, с большей вероятностью заболевают АГ и чаще и раньше погибают от инфарктов и инсультов.

Связь наследственной отягощенности по ИБС в целом с наличием заболевания оценивалась нами с помощью унивариантного логистического регрессионного анализа. Статистически достоверная связь показана в старших возрастных группах (45-64 года) и для всей выборки в целом (ОР — 1,53). В возрасте 45-54 года относительный риск заболеть у мужчин с наследственной отягощенностью оказался в 1,3 раза больше, чем у лиц без наследственной отягощенности. В возрасте 55-64 года шанс наличия ИБС составлял уже 1,9.

Перечень показателей наследственной отягощенности по ССЗ, статистически значимо повышающих риск наличия ИБС по данным одномоментного обследования, меняется от одной возрастной группы мужчин к другой. Если в 25-34 года это были артериальная гипертензия у родителей (АГРОД), инфаркт миокарда у родителей (ИМРОД), смерть отца от инсульта, инсульт отца, сердечный приступ (СП) у братьев, то в 35-44 года ими стали СП у матери и СП у детей, а в следующей декаде — смерть отца от СП, АГ у братьев. В последней возрастной группе этот список расширяется до 12 факторов. В числе возможных объяснений такого распределения показателей по возрастным группам может быть названа патогенетическая разнородность симптоматики, удовлетворяющей эпидемиологическим критериям ИБС, в частности, проявляющаяся неравномерным распределением по возрастным группам доли лиц, попадающих в категории возможной и определенной ИБС. Если среди молодых больше доля возможной ИБС (55,9%), то в возрасте 35-44 г. в группе больных уже преобладают лица с опре-

Таблица 2

Распространённость наследственной отягощённости (НО) по артериальной гипертензии и ИБС в мужской популяции Новосибирска

Возрастные группы	Количество человек в группе	Артериальная гипертензия		ИБС	
		Количество человек с НО	Процент лиц с НО	Количество человек с НО	Процент лиц с НО
25-34	1430	597	41,75	343	24,0
35-44	1820	852	46,81	569	31,3
45-54	2336	842	36,04	598	25,6
55-64	1525	458	30,03	394	25,8
25-64	7111	2749	38,66	1904	26,8

деленной ИБС (58,9%), а в возрастной группе 45-54 г. имеется более чем двукратное преобладание больных с определенной ИБС (68,9%), по сравнению с возможной (31,1%). Кроме того, в младшей возрастной группе родственники первой степени родства еще слишком молоды для массовых клинических проявлений ИБС.

Относительная значимость отдельных показателей отягощенного по ССЗ анамнеза в риске наличия ИБС по данным одномоментного обследования была также рассмотрена в рамках моделей, включающих другие контролируемые в данном исследовании эндогенные и экзогенные факторы риска. Учитывая определенную зависимость спектра значимых показателей отягощенного семейного анамнеза от доли разных эпидемиологических вариантов ИБС, анализ был ограничен группой определенной ИБС без разделения по возрасту. Перечень независимых факторов, статистически значимо повышающих у мужчин риск иметь определенную ИБС, представлен в *таблице 3*. Факторы в ней расположены в соответствии с их удельным вкладом в модель. Но по ИБС в целом стоит в модели на втором месте по вкладу после возраста. Третье место в этой модели занимает артериальная гипертензия $OR=1,6$ (95% ДИ 1,2-2,1).

Для оценки ассоциации уровня артериального давления с отдельными фактами семейного анамнеза мы разделили исследуемую группу (7111 человек) по признаку наличия в семейном анамнезе определенного заболевания у конкретного родственника и сравнивали среднее систолическое (*Таблица 4*) и среднее диастолическое (*Таблица 5*) артериальное давление в группе имеющих больного родственника с группой не имеющих такого родственника. В таблицы внесены только те показатели, по которым получены статистически значимые различия. Например, среднее систолическое давление в группе мужчин, у сестер которых был инсульт в анамнезе, оказалось на 15 мм рт. ст. выше по сравнению с группой мужчин, у сестер которых не было инсульта.

В дальнейшем с помощью унивариантного логистического регрессионного анализа была про-

ведена оценка ассоциации каждого отдельного фактора с наличием АГ у пробандов. Таким образом, были выделены факторы, которые, каждый в отдельности, значимо повышают риск для индивидуума иметь АГ. Их список оказался довольно обширным — более 25 показателей. С целью выявления факторов, независимо влияющих на риск иметь АГ, с помощью пошагового логистического регрессионного анализа было проведено построение модели (*Таблица 6*). Для мужчин повышают риск иметь АГ независимо от других факторов, включенных в процедуру построения модели, следующие факты: повышение индекса массы тела, возраста, образования, повышение уровня триглицеридов, общего холестерина, факт курения, АГ у матери ($OR=1,4$), АГ у отца ($OR=1,5$), АГ у брата ($OR=1,6$), АГ у детей ($OR=2,7$), АГ у сестры ($OR=1,4$), инсульт у отца ($OR=1,8$), СП у отца ($OR=1,3$). Перечень независимых факторов, повышающих риск развития АГ, в значительной мере совпадает с данными других исследований, выполненных на других популяциях [18, 19].

При построении модели признаки ранжируются в соответствии с их вкладом в модель. Совокупный риск, обусловленный всеми входящими в модель переменными — $X\beta$. $X\beta = X_1\beta_1 + X_2\beta_2 + \dots + X_n\beta_n$ или $\sum X_i\beta_i$, где X_i — значения переменных; β_i — регрессионные коэффициенты этих переменных. Уменьшение риска, связанного с внешнесредовыми и эндогенными факторами, уменьшает совокупный риск для каждого отдельного человека и популяции в целом. Часть фактов семейного анамнеза не вошла в общую модель, хотя имели значение каждый в отдельности. То есть они патогенетически связаны с переменными, образующими модель. Они могут применяться для отбора при формировании групп риска, и в то же время риск, обусловленный ими, может быть практически полностью сведен к нулю контролем над факторами, поддающимися коррекции. Следовательно, есть основания полагать, что стратегия профилактики ССЗ, базирующаяся на семейном анамнезе как одном из критериев формирования групп повышенного риска будет эффективной как в плане достижения конечного результата

Таблица 3

Параметры регрессионной модели для определенной ИБС (мужчины 25-64 лет)

Фактор риска	β -коэффициент	χ^2 Вальда	p	OR (отношение шансов)	95% доверительный интервал
Возраст	0,0903	127,444	0,0000	1,095	1,077-1,112
Наследственная отягощенность по ИБС	0,5349	13,3093	0,0003	1,707	1,281-2,276
Артериальная гипертензия	0,4867	10,9277	0,0009	1,627	1,219-2,171
Индекс атерогенности	0,0945	5,8660	0,0154	1,099	1,018-1,186
Индекс массы тела	0,0415	5,4763	0,0193	1,042	1,007-1,079
Артериальная гипертензия у сестер	0,4903	5,2488	0,0220	1,633	1,073-2,484
Артериальная гипертензия родителей	0,3243	4,9965	0,0254	1,413	1,063-1,873

Таблица 4

Уровень систолического артериального давления и семейный анамнез в открытой мужской популяции Новосибирска

Семейный анамнез	Нет		Есть	
	Среднее систолическое АД	95 % доверительный интервал	Среднее систолическое АД	95% доверительный интервал
Инсульт у сестры	130,83	130,24-131,42	144,50	133,31-155,69
Артериальная гипертензия у детей	130,82	130,22-131,41	142,24	132,96-151,52
Артериальная гипертензия у брата	130,68	130,08-131,28	137,46	134,22-140,70
Смерть матери от инсульта	130,65	130,05-131,24	136,97	133,49-140,44
Смерть отца от инсульта	130,64	130,04-131,24	136,92	133,63-140,20
Инсульт у отца	130,57	129,97-131,17	136,69	133,74-139,63
Артериальная гипертензия у сестры	130,56	129,97-131,16	136,56	133,40-139,72
Смерть матери от сердечного приступа	130,74	130,14-131,34	135,45	131,96-138,95
Сердечный приступ у брата	130,74	130,14-131,34	135,32	131,75-138,88
Инсульт у одного из родителей	130,41	129,79-131,03	134,99	133,03-136,95
Инсульт у матери	130,64	130,04-131,25	134,93	132,27-137,60
Артериальная гипертензия у отца	130,62	130,00-131,24	133,31	131,41-135,20
Артериальная гипертензия у одного из родителей	130,11	129,33-130,89	132,04	131,13-132,94

Таблица 5

Уровень диастолического артериального давления и семейный анамнез в открытой мужской популяции Новосибирска

Семейный анамнез	НЕТ		ЕСТЬ	
	Среднее диастолическое АД	95 % доверительный интервал	Среднее диастолическое АД	95 % доверительный интервал
Инсульт у сестры	87,05	86,66-87,44	93,85	88,20-99,50
Артериальная гипертензия у детей	87,04	86,65-87,43	93,62	87,86-99,39
Артериальная гипертензия у брата	86,90	86,50-87,29	92,49	90,20-94,78
Смерть отца от инсульта	86,89	86,50-87,29	91,44	89,30-93,57
Инсульт у отца	86,84	86,44-87,23	91,43	89,47-93,38
Артериальная гипертензия у сестры	86,83	86,44-87,23	91,27	89,32-93,23
Сердечный приступ у брата	86,95	86,56-87,35	90,71	88,70-92,71
Инсульт у одного из родителей	86,70	86,29-87,10	90,32	89,05-91,58
Инсульт у матери	86,90	86,50-87,30	90,01	88,34-91,68
Смерть матери от инсульта	86,96	86,57-87,36	90,01	87,84-92,18
Артериальная гипертензия у отца	86,78	86,38-87,19	89,63	88,31-90,96
Смерть матери от сердечного приступа	87,00	86,60-87,39	89,61	87,46-91,75
Артериальная гипертензия у одного из родителей	86,20	85,70-86,69	88,35	87,73-88,98
Артериальная гипертензия у матери	86,55	86,08-87,03	88,14	87,45-88,83

Таблица 6

Регрессионная модель для артериальной гипертензии у мужчин-жителей Новосибирска

	β-коэффициент	Стандартное отклонение	р	OR (отношение шансов)	95% доверительный интервал
Индекс массы тела	0,139	0,011	0,000	1,149	1,125-1,173
Возраст	0,036	0,004	0,000	1,037	1,030-1,044
Образование	0,197	0,030	0,000	1,218	1,149-1,292
Артериальная гипертензия у матери	0,330	0,078	0,000	1,391	1,195-1,619
Триглицериды	0,002	0,001	0,000	1,002	1,001-1,003
Инсульт у отца	0,583	0,161	0,000	1,792	1,308-2,455
Артериальная гипертензия у отца	0,433	0,124	0,001	1,541	1,208-1,967
Холестерин	0,002	0,001	0,004	1,002	1,001-1,004
Курение	0,176	0,066	0,008	1,193	1,048-1,358
Артериальная гипертензия у брата	0,470	0,196	0,017	1,599	1,089-2,349
Артериальная гипертензия у детей	0,999	0,424	0,018	2,717	1,183-6,237
Сердечный приступ у отца	0,245	0,112	0,029	1,278	1,025-1,593
Артериальная гипертензия у сестры	0,300	0,140	0,032	1,350	1,026-1,776

(поскольку является первичной профилактикой, которая намного эффективней вторичной), так и в экономическом смысле (поскольку затраты несравнимо ниже, чем при других стратегиях). Но в каждой отдельной семье, чтобы получить должный эффект от профилактики, требуется определить ведущие факторы риска, из них выделить поддающиеся коррекции и воздействовать на них. Только в этом случае можно рассчитывать на максимальный эффект при минимальных усилиях. Повышение эффективности профилактики, основанное на индивидуальном подходе, может быть достигнуто в рамках стратегии генов-кандидатов. Знание генных полиморфизмов, ассоциированных с повышенным риском заболевания, дает возможность рекомендовать их носителям меры профилактики задолго до появления первых симптомов заболевания и таким образом предотвратить его развитие, существенно отодвинуть срок его начала или, по крайней мере, уменьшить тяжесть клинических проявлений. Такой подход представляется еще более обоснованным, если исходить из представлений о синтропных болезнях и синтропных генах. Синтропия, то есть сочетание болезней у одного человека или полипатия, в основе которой, вероятно, лежат одинаковые гены-кандидаты или синтропные гены и соответственно общие механизмы развития. Дильман В.П. (1987) называл такие болезни «нормальными» болезнями, болезнями гомеостаза или болезнями адаптации, считая их неизбежным следствием онтогенеза. Позднее сформировались представления о сердечно-сосудистом континууме или непрерывном развитии сердечно-сосудистых заболеваний от факторов риска до фатального исхода [21]. Благодаря развитию биоинформатики углубляются и расширяются представления о компонентах и тонкостях работы различных генных сетей, в том числе генных сетей липидного обмена [22]. Наличие общих механизмов развития и общих генов (генных полиморфизмов) теоретически создает предпосылки к разработке программ ранней индивидуальной специфической профилактики болезней сердечно-сосудистого континуума, основанной на знании генных полиморфизмов у каждого человека. Постепенное внедрение генетического паспорта может стать реальным шагом на этом пути. Постепенное, потому что еще не до конца ясно, какие гены и их полиморфизмы включать в этот паспорт, поскольку риск развития заболевания, ассоциированный с ними, значительно отличается в разных популяциях. Что диктует необходимость проведения исследований такого рода в каждой популяции.

По мнению руководителя программы «Геном человека» доктора Френсиса Коллинса, термин

«геномная медицина» у многих неспециалистов вызывает в воображении образы космической эры — микрочипы, биоинформатика, разработка лекарств — и они думают, что такие высоко технологичные методы уже стали самыми важными инструментами здравоохранения. Однако, как часто случается в медицине, новые знания не затмевают проверенный метод, вместо этого они дают ему новое значение и возможности. Большинство болезней — результат взаимодействий многих генов и факторов окружающей среды. Хотя эти взаимодействия сложны, почти каждый пациент сегодня имеет доступ к свободному, хорошо доказанному, персонифицированному геномному инструменту, который захватывает многие из этих взаимодействий и может служить краеугольным камнем для индивидуализированной профилактики болезни. Этот ценный инструмент — семейный анамнез. Хотя успешное завершение международной исследовательской программы «Геном человека» добавило новые важные геномные методы в арсенал современной медицины, семейный анамнез остается очень важным методом, помогающим предсказать риск развития целого ряда заболеваний, таких, как ИБС, разные формы рака, остеопороз, бронхиальная астма, сахарный диабет 2-го типа, самоубийство и многих других [23]. И все же многие пациенты и врачи недооценивают значимости знания семейного анамнеза для целенаправленной заботы о своем здоровье. Семейный анамнез долгое время расценивался как важный элемент для пациентов, имеющих повышенный риск развития моногенных заболеваний. Знание того, что здоровый, спортивный мужчина средних лет имеет в семейном анамнезе ИБС, может вести к акценту на вмешательство, включая изменение диеты, образа жизни, раннее исследование метаболизма липидов и, при необходимости, агрессивному использованию статинов. То же самое можно сказать об инсульте в семейном анамнезе. Знание, что пациент имеет в семейном анамнезе диабет 2-го типа, может вести в профилактических мероприятиях к акценту на контроль веса и уровня глюкозы в крови.

Когда-нибудь семейный анамнез станет пережитком медицинской практики. Но это вряд ли произойдет в ближайшие десятилетия. Даже если полное секвенирование генома станет доступно каждому пациенту. Много лет пройдет, прежде чем мы полностью поймем роль определенных генетических факторов и их взаимодействия с экологическими факторами в здоровье и болезни. По крайней мере, до того времени будет наиболее эффективно объединить данные генотипирования с семейным анамнезом, чтобы предложить более эффективные пути индивидуальной профилактики [23].

На основании исследований, выполненных на неорганизованной мужской популяции Новосибирска, мы считаем возможным заключить, что наследственная отягощенность по ССЗ является фактором риска развития АГ и ИБС и благодаря значительной распространенности и простоте выявления может использоваться как один из критериев для формирования групп повышенного риска с целью проведения первичной профилактики, прежде всего в этих группах. Начало может быть положено, например, путем анкетирования школьников. Так Williams R.R. и соавторы (1988) в течение 1980-1986 годов составили 24332 родословных в Техасе и Утахе и считают, что это удобный и экономически эффективный инструмент для поиска семей высокого риска. Несмотря на достижения современной генетики, в том числе расшифровку генома человека, семейный анамнез остается важным фактором, который необходимо принимать во внимание при оценке индивидуального риска развития ИБС [24]. Семейный анамнез представляет собой некий итог взаимодействия уникальных геномных и экологических факторов. Учитывая эту особенность мультифакториальных заболеваний, по мнению Kardia S.L. и соавторов (2003), семейный анамнез может быть лучшим индикатором индивидуального риска. Они полагают, что выбор семьи как объекта для вмешательства в профилактических программах дает особые преимущества по сравнению со стратегиями, основанными на индивидуальном риске. Значительные успехи достигнуты в последние 20 лет в первичной профилактике ССЗ, но еще больших достижений можно добиться, если сосредоточить на семье все усилия по профилактике. А для этого нужно и врачам, и населению напомнить важность знания собственной семейной истории. Например, в США ввели День истории семьи, совпадающий с их национальным праздником Днем благодарения, а для облегчения сбора и анализа семейного анамнеза создали общедоступную компьютерную программу (www.hhs.gov/familyhistory). И это несмотря на широкие возможности применения последних достижений высоких технологий в медицине в США.

FAMILY HISTORY AND ITS RELATION TO CVD IN MALE POPULATION OF NOVOSIBIRSK.

Voevoda M.I., Maksimov V.N., Maljutina S.K.

Standard epidemiological methods investigate prevalence family history on CVD and its association with IHD and AH in a man's population 25-64 aged inhabitants of Novosibirsk. It is established, that prevalence family history on IHD at men — 26.8 %, on an arterial hypertension — 38.7 % Association

family history on CVD with presence of disease at the proband was estimated with the help univariant and multivariant logistic regression analysis. Increase risk to have AH: increase of BMI, age, education, high triglycerides level, high total cholesterol, smoking, an arterial hypertension at relatives of the first degree of relationship, an insult, heart attack at the father. Increase risk to have IHD: increase of age, of BMI, and also presence of the arterial hypertension, family history on IHD, an arterial hypertension at sisters, parents. Family history on CVD in a population is one of independent risk factors of development IHD and AH, due to significant prevalence and simplicity of revealing, it can be used as one of criteria for formation of groups of the increased risk with the purpose of carrying out of initial preventive maintenance.

Литература

1. Алмазов В.А. Гипертоническая болезнь / В.А. Алмазов, Е.В. Шляхто — М., 2000. — 118 с.
2. Эпидемиология систолической и диастолической артериальной гипертензии в связи с факторами риска и образованием среди мужского населения в некоторых городах, зонах России, стран СНГ, Прибалтийских государств / В.В. Константинов, Г.С. Жуковский, Р.Г. Оганов и др. // Тер. архив, 1994. — № 66 (1). — С. 54-57.
3. Липовецкий Б.М. Эпидемиология атеросклероза и артериальной гипертензии / Б.М. Липовецкий. — С.-Пб., 2004. — 191 с.
4. Эпидемиология неинфекционных заболеваний / Под ред. А.М. Вихерта, А.В. Чаклина. — АМН СССР. — М., 1990. — 272 с.
5. Сердечно-сосудистые заболевания в Сибири: 10-летние тренды и определяющие факторы (Сибирская МОНИКА) / Ю.П. Никитин, С.К. Малютина, Г.И. Симонова и др. // Диагностика, лечение и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. — Новосибирск, 1996. — С. 103-104.
6. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. World's largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends 1979-2002 / Ed. by Hugh Tunstall-Pedoe (with 64 other contributors for the WHO MONICA Project). — WHO, Geneva. — 2003. — 237 p.
7. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике / Р.Г. Оганов // Кардиология, 1999. — №39 (2). — С. 4-9.
8. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации // РМЖ, 2000. — № 8. — С. 318-349.
9. Strategies for reducing coronary risk factors in primary care: which is most cost effective? / K. Field, M. Thorogood, C. Silagy, et al. // BMJ, 1995. — Vol. 310. — № 6987. — P. 1109-1112.
10. Prevalence of hypercholesterolemia among siblings of persons with premature coronary heart disease. Application of the Second Adult Treatment Panel guidelines / J.K. Allen, D.R. Young, R.S. Blumenthal, et al. // Arch. Intern. Med. — 1996. — Vol. 156. — №15. — P. 1654-1660.

11. Health family trees: a tool for finding and helping young family members of coronary and cancer prone pedigrees in Texas and Utah / R.R. Williams, S.C. Hunt, G.K. Barlow, et al. // *Am. J. Public Health.* — 1988. — Vol. 78 (10). — P. 1283-1286.
12. Is a family history of coronary heart disease an independent coronary risk factor? / R.M. Conroy, R. Mulcahy, N. Hickey, L. Daly // *Br. Heart J.* — 1985. — Vol. 53 (4). — P. 378-381.
13. Risk Stratification of Coronary Heart Disease in Greece: Final Results from the CARDIO2000 Epidemiological Study / D.B. Panagiotakos, C. Pitsavos, C. Chrysohou et al. // *Prev. Med.* — 2002. (Dec.). — Vol. 35 (6). — P. 548-556.
14. Acute myocardial infarction in a young South African Indian-based population: patient characteristics on admission and gender-specific risk factor prevalence / N. Ranjith, N.K. Verho, M. Verho, B.R. Winkelmann // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2002. — Vol. 18 (4). — P. 242-248.
15. Role of family history in patients with myocardial infarction. An Italian case-control study. GISSI-EFRIM Investigators / M.C. Roncaglioni, L. Santoro, B. D'Avanzo et al. // *Circulation.* — 1992. — Vol. 85 (6). — P. 2065-2072.
16. Positive family history for coronary heart disease and 'midband lipoproteins' are potential risk factors of carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia / K. Taira, H. Bujo, J. Kobayashi et al. // *Atherosclerosis.* — 2002 (Feb). — Vol. 160 (2). — P. 391-397.
17. White-coat hypertension and risk factors in recently diagnosed hypertensive patients / R. Aguirre-Ramos, B. Trujillo-Hernandez, M. Huerta et al. // *Gac. Med. Mex.* — 2002 (Jul-Aug). — Vol. 138 (4). — P. 319-324.
18. The Jamaican hypertension prevalence study / D. Ragoobirsingh, D. McGrowder, E.Y. Morrison, et al. // *J. Natl. Med. Assoc.* — 2002 (Jul). — Vol. 94 (7). — P. 561-565.
19. Impact of multiple risk factor clustering on the elevation of blood pressure / M. Tozawa, K. Iseki, C. Iseki et al. // *Hypertens Res.* — 2002 (Nov). — Vol. 25 (6). — P. 811-816.
20. Дильман В.М. Четыре модели медицины / В.М. Дильман. — Л., 1987. — 272 с.
21. Беленков Ю.Н. Сердечно-сосудистый континуум / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // *Журн. сер. недост.* — 2002. — Т. 3. — №1. — С. 7-11.
22. Генные сети / Н.А. Колчанов, Е.А. Ананько, Ф.А. Колпаков и др. // *Молекулярная биология.* — 2000. — Т. 34. — № 4. — С. 533-544.
23. *Guttmacher AE.* The family history — more important than ever / A.E. Guttmacher, F.S. Collins, R.H. Carmona // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Nov 25. — Vol. 351 (22). — P. 2333-2336.
24. *Kardia S.L.* Family-centered approaches to understanding and preventing coronary heart disease / S.L. Kardia, S.M. Modell, P.A. Peyser // *Am. J. Prev. Med.* — 2003. — Feb. — Vol. 24 (2). — P. 143-151.