

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

МОСКВА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПРОФИЛАКТИКА 2022. РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Российское кардиологическое общество, Национальное общество профилактической кардиологии

Авторы/члены Комитета экспертов по разработке Национальных рекомендаций:

Председатели: С.А. Бойцов, Н.В. Погосова

Члены Комитета: А.А. Аншелес, В.А. Бадтиева, Т.В. Балахонова, О.Л. Барбараш, Ю.А. Васюк, М.Г. Гамбарян, Г.Е. Гендлин, С.П. Голицын, О.М. Драпкина, Л.Ю. Дроздова, М.В. Ежов, А.И. Ершова, И.В. Жиров, Ю.А. Карпов, Ж.Д. Кобалава, А.В. Концевая, А.Ю. Литвин, М.М. Лукьянов, С.Ю. Марцевич, С.Т. Мацкеплишвили, В.А. Метельская, А.Н. Мешков, И.Е. Мишина, Е.П. Панченко, А.Б. Попова, И.В. Сергиенко, М.Д. Смирнова, М.И. Смирнова, О.Ю. Соколова, А.В. Стародубова, О.Ю. Сухарева, С.К. Терновой, О.Н. Ткачева, С.А. Шальнова, М.В. Шестакова.

Комитет рецензентов: Д.М. Аронов, Г.П. Арутюнов, М.Г. Бубнова, Г.Е. Иванова, А.О. Конради, О.Ю. Кореннова, В.Р. Кучма, А.И. Мартынов, С.В. Недогода, И. В. Осипова, Ф.Н. Палеев, Ю.М. Поздняков, О.П. Ротарь, В.И. Стародубов, В.А. Тутельян, Е.В. Шляхто.

**Авторы, ответственные за переписку: Попова Анна Борисовна — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории профилактической кардиологии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (Москва), тел. +7 (495) 414-61-18, e-mail: anna.b.popova@gmail.com*

Конфликт интересов: не заявляется.

Ключевые слова: рекомендации, сердечно-сосудистый риск, здоровый образ жизни, профилактика, хронические неинфекционные заболевания, артериальная гипертензия, психосоциальные факторы, курение, сахарный диабет, ожирение, дислипидемия, питание, физическая активность.

Оглавление

1. Введение.....	8
1.1. Актуальность профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.....	8
1.2. Определение профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и концепция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний	11
1.3. Экономическая эффективность профилактики	16
2. Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний	17
3. Суммарный сердечно-сосудистый риск: оценка и основные приоритеты	20
3.1. Целевая популяция для оценки сердечно-сосудистого риска	20
3.2. Оценка сердечно-сосудистого риска	21
4. Информирование о сердечно-сосудистом риске	35
4.1. Цели коммуникации врача и пациента	38
4.2. Как улучшить мотивацию?.....	38
4.3. Коррекция поведенческих факторов риска на индивидуальном уровне.....	39
5. Курение.....	43
5.1. Отказ от курения	45
5.2. Вмешательства на популяционном уровне	53
6. Питание.....	54
6.1. Некоторые продукты.....	61
6.2. Модели питания (пищевые паттерны)	63
7. Избыточная масса и ожирение	63
7.1. Ожирение и смертность. «Парадокс ожирения».....	65
7.2. Состав тела и риск сердечно-сосудистых заболеваний.....	65
7.3. Категория «метаболически здоровое ожирение».....	66
7.4. Диагностика.....	66
7.5. Лечение ожирения.....	69
7.6. План ведения	72
8. Физическая активность	74
8.1. Современные научно-обоснованные рекомендации по физической активности	75
8.2. Виды физической активности.....	78
8.3. Рекомендации по физической активности при сердечно-сосудистых заболеваниях	82
8.4. Рекомендации по физической активности для отдельных групп населения	82

9. Артериальная гипертония.....	83
9.1. Диагностика и классификация артериальной гипертонии.....	85
9.2. Диагностическое обследование при артериальной гипертонии.....	91
9.3. Изменения образа жизни для снижения АД или/и уменьшения сердечно-сосудистого риска.....	92
9.4. Начало медикаментозной терапии.....	92
9.5. Целевой уровень АД.....	94
9.6. Антигипертензивная терапия.....	95
9.7. Резистентная гипертония.....	97
9.8. Лечение артериальной гипертонии у женщин.....	98
9.9. Продолжительность лечения и наблюдение.....	98
10. Дислипидемия.....	101
10.1. Липиды.....	102
10.2. Стратегии контроля дислипидемий.....	106
10.3. Коррекция дислипидемии в отдельных группах.....	110
11. Сахарный диабет.....	114
11.1. Сердечно-сосудистый риск.....	115
11.2. Рекомендации по модификации образа жизни у больных сахарным диабетом.....	116
11.3. Индивидуальные цели терапии: контроль гликемии.....	117
12. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и психические расстройства.....	125
13. Биомаркеры, ассоциированные с развитием атеросклероза.....	135
14. Генетические факторы.....	137
15. Методы неинвазивной диагностики субклинического поражения сосудов.....	139
15.1. Коронарный кальций.....	140
15.2. Компьютерная томографическая ангиография.....	141
15.3. Дуплексное сканирование каротидных артерий.....	143
15.4. Ультразвуковой маркер аневризмы брюшного отдела аорты.....	146
15.5. Эхокардиографические параметры.....	147
16. Кардиоваскулярная профилактика у отдельных категорий пациентов.....	147
16.1. Фибрилляция предсердий.....	147
16.2. Цереброваскулярные заболевания.....	150
16.3. Хроническая болезнь почек.....	153
16.4. Заболевания периферических артерий.....	158
16.5. Хроническая сердечная недостаточность.....	162

16.6. Нарушения сна и синдром обструктивного апноэ сна	167
16.7. Хроническая обструктивная болезнь легких	169
16.8. Кардиоваскулярная профилактика при онкологических заболеваниях.....	173
16.9. Неалкогольная жировая болезнь печени	178
16.10. Воспалительные заболевания.....	180
16.11. Инфекции (грипп, новая коронавирусная инфекция, вирус иммунодефицита человека, периодонтит). Вакцинация	182
16.12. Мигрень.....	184
16.13. Ишемическая болезнь сердца.....	185
16.14. Мультиморбидность.....	188
17. Отдельные группы населения.....	192
17.1. Кардиоваскулярная профилактика у детей и подростков	192
17.2. Пол и гендер и их влияние на здоровье	198
17.3. Особенности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста.....	202
18. Антитромботическая терапия	206
18.1. Профилактика кардиоэмболических осложнений у больных с пороками сердца или протезированными клапанами	210
18.2. Профилактика и лечение тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоемболии легочных артерий	214
19. Приверженность к лечению.....	217
20. Влияние окружающей среды и климата	220
20.1. Воздействие окружающей среды	220
20.2. Изменение климата.....	221
21. Организационные принципы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь.....	223
22. Кардиореабилитация и другие профилактические программы.....	230
23. Стратегия профилактики на популяционном уровне.....	237
Приложение 1. Шкала субъективной оценки физической нагрузки (Шкала Борга).....	244
Приложение 2. Опросник для пациентов FINDRISC	245
Приложение 3. Госпитальная шкала тревоги и депрессии.....	247
Приложение 4. Опросник по состоянию здоровья	248
Приложение 5. Тест оценки качества жизни больного ХОБЛ	250
Приложение 6. Модифицированная шкала одышки.....	252
Приложение 7. Тактика коррекции ФР у детей с высоким, умеренно высоким и повышенным риском ССЗ	253
Список литературы	258

Список сокращений

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция COVID-19	НИЗ – неинфекционные заболевания
БКК – блокаторы кальциевых каналов	НСЭС – низкий социально-экономический статус
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина	ОКС – острый коронарный синдром
BNP – мозговой натрийуретический пептид	ОНЗ – онкологические заболевания
HbA1c – гликированный гемоглобин	ОПП – острое повреждение почек
TnI – тропонин I	ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
TnT – тропонин T	ОР – отношение рисков
ААНК – атеросклероз артерий нижних конечностей	ОТ – окружность талии
АБА – аневризма брюшного отдела аорты	ОШ – отношение шансов
АБК – антагонисты витамина K	ПЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
АГ – артериальная гипертония	ПК – протромбиновый комплекс
АД – артериальное давление	ПОАК – прямые оральные антикоагулянты
АКШ – аортокоронарное шунтирование	ПОМ – поражение органов-мишеней
АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов	РА – ревматоидный артрит
АРНИ – ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина	РААС – блокатор ренин-ангиотензиновой системы
арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1	РФ – Российская Федерация
АСБ – атеросклеротическая бляшка	САД – систолическое АД
АССЗ – атеросклеротические ССЗ	СГХС – семейная гиперхолестеринемия
ВВП – валовый внутренний продукт	СД – сахарный диабет
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения	СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок	СКАД – самостоятельный контроль АД
ГК – гликемический контроль	СМАД – суточное мониторирование АД
ДАД – диастолическое АД	СНСФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия	СОАС – синдром обструктивного апноэ сна
ДИ – доверительный интервал	СПВкф – скорость распространения пульсовой волны
ДМАД – домашнее мониторирование АД	СПКЯ – синдром поликистозных яичников
ДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа	СПР – совместное с пациентом принятие решений
ЗПА – заболевания периферических артерий	СРБ – С-реактивный белок
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ССА – синдром старческой астении
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ИЗ – инфекционные заболевания	ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ИИ – ишемический инсульт	ССР – сердечно-сосудистый риск
ИМ – инфаркт миокарда	ТГ – триглицериды
ИМТ – индекс массы тела	ТИ ЖК – транс-изомеры жирных кислот
инГЛТ-2 – Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа	ТИА – транзиторная ишемическая атака
КИ – кальциевый индекс	ТИМ – толщина комплекса интима-медиа
КТ – компьютерная томография	ТЧ – твердые частицы
КТА – КТ- коронарография	УЗИ – ультразвуковое исследование
ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности	ФА – физическая активность
ЛП – лекарственный препарат	ФП – фибрилляция предсердий
ЛП(а) – липопротеид(а)	ФР – факторы риска
ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс	ХБП – хроническая болезнь почек
МЖК – мононенасыщенные жирные кислоты	ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
МИ – мозговой инсульт	ХС – холестерин
МНО – международное нормализованное соотношение	ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
МТ – масса тела	ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
МЧСС – максимальная ЧСС	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени	ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
НЖК – насыщенные жирные кислоты	ЧСС – частота сердечных сокращений
НЗТ – никотинзаместительная терапия	ШГР – шкала генетического риска
	ЭД – эректильная дисфункция
	ЭКГ – электрокардиограмма
	ЭС – электронные сигареты

Доказательность рекомендаций

При разработке рекомендаций были соблюдены критерии качества, рекомендованные Европейским обществом кардиологов и основанные на определении классов рекомендаций и уровней доказательств (Таблицы 1 и 2). Такой подход наиболее предпочтителен, но может быть менее удобным для оценки воздействия профилактических стратегий, особенно тех, которые направлены на изменение поведения и популяционные вмешательства.

Таблица 1

Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
Уровень доказательности В	Данные единого рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

Таблица 2

Классы рекомендаций

Класс рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка для использования
Класс I	Доказано, что данный вид лечения или диагностики полезен и эффективен	Рекомендуется/ показан
Класс II	Существуют противоречивые доказательства и/или мнения о пользе/эффективности данного вида лечения или диагностики	
Класс IIa	Преобладают доказательства/мнения, свидетельствующие о пользе/эффективности	Целесообразно применять
Класс IIb	Существующие доказательства/мнения в меньшей степени подтверждают пользу/эффективность данного вида лечения	Можно применять
Класс III	Доказано или достигнуто соглашение, что данный вид лечения или диагностики не полезен/не эффективен, а в некоторых случаях может быть вреден	Не рекомендуется

1. Введение

1.1. Актуальность профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности во всем мире, они ответственны ежегодно за почти 18 млн смертей [1]. Только в Европе ССЗ ежегодно уносят более 60 млн утраченных потенциальных лет жизни [2], даже несмотря на то, что в некоторых развитых европейских странах в последние годы произошло существенное снижение смертности от ССЗ, и они потеряли свои лидирующие позиции, отчасти уступив место онкологическим заболеваниям (ОНЗ) [3].

В Российской Федерации (РФ) ССЗ остаются ведущей причиной смертности населения на протяжении многих десятилетий. По данным 2018 г. почти половина всех смертей в стране (46,8%; у мужчин – 44,0%, у женщин – 49,5%) произошла по причине ССЗ [4], это более 850 тысяч смертей, причем более 80% из них были связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярными заболеваниями. Стандартизованные коэффициенты смертности от ССЗ (Европейский стандарт) в РФ остаются высокими (590,9 у мужчин и 576,3 – у женщин). В то же время, начиная с 2003 года, в России отмечается снижение смертности от ССЗ, которое с 2006 г. приобрело более устойчивый и выраженный характер, причем как среди мужчин, так и женщин. За 18 лет, с 2003 по 2021 гг., общий коэффициент смертности от болезней системы кровообращения (число умерших на 100 000 населения) снизился больше чем на 30% (637,3 против 912,3), хотя он и превышает показатель начала 90-х (509,5 на 100 000 населения в 1990г.) [5]. Эта благоприятная тенденция сохранялась вплоть до начала пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COVID-19), которая привела к росту сердечно-сосудистой смертности, обусловленному как острыми и долгосрочными сердечно-сосудистыми эффектами COVID-19, так и боязнью пациентов обращаться за медицинской помощью и временным снижением ее доступности [6].

В рамках оценки общенациональных тенденций отмечаются существенные различия между регионами РФ по показателям смертности от ССЗ и их динамике. Так, стандартизованный показатель смертности от ССЗ на 100 тысяч населения составил в 2021г. в городе Москве 457,5, тогда как в Псковской области – 1353,3 [5]. Существенно отличаются и темпы снижения смертности в разных регионах страны [7].

Снижение смертности от ССЗ в РФ за последние годы связано, с одной стороны, с экономическим ростом и повышением уровня жизни населения, а с другой – со снижением

распространенности факторов риска (ФР) ССЗ, улучшением ранней диагностики ССЗ и повышением доступности эффективной медицинской помощи, в том числе и высокотехнологичной [8]. Благодаря программе диспансеризации определенных групп взрослого населения, которая активно проводилась с 2013 по 2019 гг., ежегодно у более чем 2,5 млн пациентов диагностировался высокий суммарный сердечно-сосудистый риск (ССР) ($\geq 5\%$ по Шкале SCORE), кроме того выявлялись более 150 000 новых случаев ИБС у людей, которые ранее не знали о наличии у них заболевания [9, 10]. Эти пациенты в дальнейшем подлежат диспансерному наблюдению, что создает дополнительные возможности для профилактики у них сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [11, 12]. Параллельно с профилактическими мероприятиями, в России значительно увеличилась доступность высокотехнологических вмешательств, в частности, число чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) увеличилось более чем в 20 раз (с 12190 до 254368), число операций аортокоронарного шунтирования (АКШ) – более чем в 3,5 раза (с 10419 до 40328), что внесло свой вклад в снижение сердечно-сосудистой смертности [13]. При этом продолжается рост доли первичных ЧКВ у больных с инфарктом миокарда (ИМ): 44% случаев с подъемом сегмента ST и 30% – без подъема сегмента ST в 2020 г. [14]. И хотя вследствие ранней реваскуляризации существенно снижается летальность пациентов с ИМ, у выживших сохраняется высокий риск сердечно-сосудистых катастроф. По данным регистровых исследований даже в группах очень высокого риска, к которым относятся пациенты с ИБС, остаются неадекватными контроль ФР, частота назначения важнейших классов кардиопротективных препаратов в рекомендуемых дозах, а также приверженность пациентов к терапии [15-17]. При этом в ближайшие годы во всем мире прогнозируется дальнейший рост социально-экономического бремени ССЗ вследствие продолжающейся урбанизации, увеличения продолжительности жизни и старения населения [18]. Важно подчеркнуть, что развитие ССЗ тесно связано с образом жизни людей и такими ФР, как курение, нездоровое питание, недостаточная физическая активность, избыточное потребление алкоголя, избыточная масса тела (МТ), ожирение, артериальная гипертензия (АГ), психосоциальные факторы. Большинство смертей от ССЗ предотвратимы за счет устранения или коррекции перечисленных ФР.

Анализ причин существенного (более чем 2-кратного) снижения смертности от ССЗ за последние десятилетия во многих развитых странах мира показал, что вклад лечения больных ССЗ в снижение смертности остаточен высок и составляет от 23% до 47%. В этой связи повышению качества оказания медицинской помощи больным ССЗ следует уделять

большое внимание. В то же время вклад широкой пропаганды здорового образа жизни и снижения уровней ФР на уровне популяции (всего населения или групп населения) в снижение смертности от ССЗ еще более значим, и составляет от 44% до 60% [18]. Профилактика эффективна: соблюдение принципов здорового образа жизни и снижение уровня основных ФР на уровне популяции может предотвратить до 80% преждевременных смертей от ССЗ [19, 20].

В связи с вышеизложенным проведение активной кардиоваскулярной профилактики на широком популяционном уровне и в ежедневной клинической практике – важнейшее условие дальнейшего снижения смертности в России.

Кардиоваскулярная профилактика должна быть направлена на:

1. Оценку ФР ССЗ, суммарного ССР и его снижение за счет модификации всех имеющихся ФР. Важно сохранение низкого риска у лиц с малой вероятностью развития заболевания.

2. Раннюю диагностику ССЗ. Заболевания, обусловленные атеросклерозом, начинают развиваться задолго до появления первых клинических симптомов. Больные часто умирают внезапно, вследствие несвоевременной диагностики, не получив медицинской помощи.

3. Использование эффективных (доказанных) методов лечения, в том числе в рамках диспансерного наблюдения и применения высокотехнологичных методов, для снижения риска осложнений, улучшения прогноза и качества жизни больных. Существующие методы лечения ССЗ (медикаментозные, эндоваскулярные и хирургические) не приводят к полному излечению. Риск ССО у пациентов остается высоким и должен быть снижен за счет проведения мероприятий по вторичной профилактике ССЗ.

4. Пропаганду здорового образа жизни у населения. Медицинские работники должны играть важную роль в продвижении здорового образа жизни в содружестве со средствами массовой информации и другими задействованными структурами.

5. Создание условий для ведения населением здорового образа жизни за счет согласованных действий на всех уровнях (национальном, региональном и местном) и в целом ряде секторов, таких как здравоохранение, образование, сельское хозяйство, спорт, транспорт, градостроительство, экология, труд, промышленность и торговля, финансы и экономическое развитие.

1.2. Определение профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и концепция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний

Профилактика ССЗ представляет собой комплекс скоординированных мероприятий по предупреждению развития и прогрессирования ССЗ, минимизации бремени ССЗ и связанных с ними потерь трудоспособности, которые могут быть направлены на все население в целом (популяционная стратегия) и определенные группы населения (стратегии повышенного риска, высокого риска и очень высокого ССР (в том числе у пациентов с установленным диагнозом ССЗ в рамках вторичной профилактики)). В данной версии Рекомендаций по кардиоваскулярной профилактике, как и в предыдущих [21], будут рассматриваться вмешательства в рамках всех четырех стратегий [22, 23].

Развитие ССЗ тесно связано с факторами окружающей среды (включая климат и урбанизацию), с особенностями образа жизни и ФР, которые, взаимодействуя с гендерными и генетическими особенностями, способны ускорять развитие ССЗ.

Результаты крупномасштабного международного исследования INTERHEART показали, что 9 факторов оказывают определяющее влияние на риск развития ИМ [24]. Среди них 6 факторов увеличивают риск (дислипидемия (отношение аполипопротеида В к аполипопротеиду А1), курение, АГ, абдоминальное ожирение, психосоциальные факторы и сахарный диабет (СД)), и 3 фактора его снижают (употребление в достаточном количестве овощей и фруктов, регулярное употребление очень малых доз алкоголя и регулярная физическая активность). Практически те же факторы, и в первую очередь АГ, по данным еще одного глобального исследования INTERSTROKE, определяют риск развития мозговых инсультов [25]. Принимая во внимание многофакторную этиологию ССЗ, тесную сопряженность ФР друг с другом и их взаимопотенцирующее действие, сформулирована концепция суммарного ССР [26-30].

Распространенность ФР, ответственных за развитие, прогрессирование и преждевременную смертность от ССЗ и других хронических неинфекционных заболеваний (НИЗ), в России продолжает оставаться высокой [10].

Традиционно ФР ССЗ подразделяют на модифицируемые (поддающиеся изменению или коррекции) и немодифицируемые, которые изменить невозможно, но их наличие требует большего внимания к модифицируемым ФР. Кроме того, ФР ССЗ часто подразделяют на поведенческие и биологические или, точнее, кардиометаболические.

Большинство перечисленных в данном разделе ФР ССЗ также будут более подробно рассматриваться в соответствующих разделах данного документа.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) относит к основным поведенческим ФР курение, потребление алкоголя, низкую физическую активность и нездоровое питание.

Курение

Курение является известным ФР ССЗ. У курильщика с пожизненным стажем вероятность смерти из-за курения составляет 50%, в среднем продолжительность его жизни меньше на 10 лет [31]. Риск ССЗ у курильщиков моложе 50 лет в пять раз выше, чем у некурящих [32]. Длительное курение более опасно для женщин, чем для мужчин [33]. Пассивное курение, а также использование бездымных табачных систем также связано с повышенным риском ССЗ [34, 35]. В РФ в последние годы наблюдается снижение частоты курения среди мужчин трудоспособного возраста, не только за счет отказа от курения, но и за счет снижения частоты закуривания. К сожалению, распространенность курения среди женщин постепенно увеличивается. По данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность курения в РФ составляет 39% среди мужчин и 13,6% среди женщин, курение среди обоих полов – 25,7% [36].

Потребление алкоголя

На данный момент можно считать доказанным, что избыточное потребление алкоголя увеличивает риск ССЗ, а также смертности. В течение многих лет существовало представление о том, что зависимость между ССЗ и потреблением алкоголя является J-образной, и что умеренное потребление спиртных напитков обладает кардиопротективным действием. В последнее время это представление все чаще подвергается сомнению [37], в том числе и в исследованиях с менделевской рандомизацией [38]. Кроме того, потребление алкоголя может быть триггером различных нарушений ритма, в частности, фибрилляции предсердий (ФП), риск которой начинает увеличиваться уже при умеренном уровне потребления [39]. Оценка распространенности избыточного потребления алкоголя затруднительна: многие стесняются говорить правду об употреблении и истинном объеме алкоголя. В этой связи показатели избыточного потребления алкоголя, полученные в эпидемиологических исследованиях могут быть занижены (по данным ЭССЕ-РФ – 5,9% у мужчин и 2,1% у женщин), при этом хотя бы 1 раз в год потребляет алкоголь 76,8% населения – 79,4% мужчин и 75,9% женщин [40].

Низкая физическая активность

В настоящее время имеется обширная доказательная база как в отношении полезных эффектов достаточного уровня физической активности в течение всей жизни [41, 42], так и, наоборот, в отношении негативных последствий сидячего образа жизни [43]. По данным российских исследований, частота низкого уровня физической активности колеблется от 24,2% в Екатеринбурге, Красноярске и Владивостоке [44] до 27,8% и 29,3% среди мужчин и женщин в Москве [45]. В регионах РФ при обследовании лиц 18+ по адаптированной методологии STEPS этот показатель составил 25,3% и 28,2% среди мужчин и женщин [46]. Следует отметить, что этот ФР недооценивается населением и уступает таким ФР, как АГ или чрезмерное употребление алкоголя.

Нездоровое питание

Хорошо известно, что определенный характер питания связан с ССР, и наоборот, здоровые паттерны питания обладают кардиопротективным эффектом [47, 48]. Среди наиболее важных для российской популяции нездоровых привычек питания следует отметить избыточное потребление соли и недостаточное употребление овощей и фруктов. Среднероссийский показатель потребления соли составляет более 11,0 г в день (нормативный менее 5 г), а овощи и фрукты в недостаточном количестве по данным различных исследований потребляет от 41% до 75% людей [44, 45, 49].

Следующие четыре важнейших ФР ССЗ относятся к категории биологических.

Артериальная гипертензия

АГ является важнейшим ФР развития целого ряда ССЗ, в том числе приводящих к хронической сердечной недостаточности (ХСН). Риск смерти от осложнений ИБС и инсульта линейно растет по мере увеличения значений систолического и диастолического артериального давления (АД) (выше 90 мм рт.ст. и 75 мм рт.ст., соответственно) [50]. Потенциальная польза от снижения АД зависит от значений абсолютного риска, а также от уровня абсолютного снижения АД с учетом безопасности и переносимости низких значений АД. Распространенность АГ по данным исследования ЭССЕ-РФ2 превышает 44,0% (49,1% у мужчин и 39,9% у женщин) [51]. При этом получают антигипертензивную терапию 41,8 % мужчин и 65,5% женщин, а доля лиц, достигших целевых уровней АД, составляет всего 16,5% среди мужчин и 34,1% – женщин [51]. Особое внимание необходимо уделять тем пациентам, которые лечатся неэффективно, поскольку они находятся в зоне повышенного риска смерти от ССЗ в силу отягощенности по ФР [22].

Гиперхолестеринемия

Важнейшая роль холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и других аполипопротеидов как причины развития атеросклеротических ССЗ убедительно доказана в многочисленных генетических, наблюдательных и интервенционных исследованиях [23]. В то же время длительное поддержание уровня ХС ЛНП даже на очень низких значениях (<1,4 ммоль/л) является безопасным способом снижения риска ССО [24]. Уменьшение уровня ХС ЛНП снижает ССР пропорционально исходному уровню риска, поэтому даже небольшое абсолютное снижение уровня ХС ЛНП может принести пользу у пациентов высокого и очень высокого риска [2]. В российской популяции отмечается чрезвычайно высокая распространенность гиперхолестеринемии на протяжении многих десятилетий, в том числе в течение последних 20 лет. По данным ЭССЕ-РФ 5 она составляет 8,1% для мужчин и 57,9 % для женщин. При этом следует отметить, что средние уровни холестерина практически совпадают с пороговой точкой нормальных значений [26].

Ожирение

За последние десятилетия во всем мире значительно увеличился индекс массы тела (ИМТ) населения, как у детей и подростков, так и у взрослых [27]. По данным метаанализа ИМТ и окружность талии (ОТ) имеют тесную связь с развитием ССЗ атеросклеротического генеза и СД 2 типа [28]. Связь между ИМТ и смертностью имеет линейную форму у некурящих и J-образную форму у курильщиков с пожизненным стажем [29]. У относительно здоровых лиц связь смертности от всех причин с ИМТ имеет J- или U-образную форму с минимальными значениями при ИМТ 20-25 кг/м² [30, 52]. При этом у лиц с ХСН и некоторыми другими хроническими заболеваниями имеются парадоксальные данные о более низком риске смерти у пациентов с более высоким ИМТ. Общемировая проблема не миновала и Россию: за последние 20 лет распространенность ожирения у мужчин выросла в три раза. По данным исследования ЭССЕ-РФ распространенность ожирения по ИМТ составила 26,9% и 30,8% среди мужчин и женщин, абдоминального ожирения – 26,9% и 38,4%, (ОТ по критериям ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см для женщин), и 44,0% и 61,8% (по критериям ОТ ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин) [28,53].

Сахарный диабет

СД (1 и 2 типа, а также предиабет) является независимым ФР ССЗ, увеличивающим риск ССЗ приблизительно в 2 раза [54]. Естественное течение предиабета – трансформация в СД 2 типа – наблюдается в 7-15% случаев. Однако в отличие от СД 2 типа, развитие предиабета имеет обратимый характер, и, понимая все компоненты и механизмы развития

ранней гипергликемии, возможно предупредить или значительно отсрочить во времени дебют СД 2 типа [55]. У женщин с СД 2 типа имеется более высокий риск инсульта [56]. Кроме того, у пациентов с СД 2 чаще отмечается наличие других ФР ССЗ (в частности, дислипидемии и АГ). Распространенность СД в РФ по данным регистра СД составляет 3,12%. Из 4 584 575 человек с диабетом 4,24 млн страдают СД 2 типа [57]. По данным ЭССЕ-РФ частота СД 2 типа составила 8,2% [58].

Психосоциальные факторы

Группа психосоциальных ФР стоит несколько особняком. По поводу некоторых факторов этой группы, в частности, низкого социально-экономического положения [59], нет общей договоренности, следует ли относить их к модифицируемым, или к немодифицируемым ФР.

На данный момент доказано, что ССР повышен у лиц с практически любыми психическими нарушениями, но в особенности – с депрессивными [60-62] и тревожными [63, 64] расстройствами (и даже с их отдельными симптомами), при остром и хроническом стрессе [65, 66], после психотравмирующих событий [67], причем это касается как риска развития ССЗ в общей популяции, так и ухудшения прогноза у пациентов с подтвержденными ССЗ. И наоборот, имеются данные о протективной роли таких индикаторов психологического благополучия, как оптимизм и чувство осмысленности своей жизни [68, 69]. Негативные эффекты этой группы ФР реализуются как за счет поведенческих аспектов (большей распространенности нездоровых привычек, несоблюдения рекомендаций), так и за счет наличия общих с ССЗ патофизиологических механизмов и кардиометаболических побочных эффектов некоторых психотропных препаратов [60]. В РФ отсутствуют национальные репрезентативные данные о распространенности психосоциальных ФР в общей популяции, однако по данным многоцентровых исследований была установлена значительная частота их обнаружения как в общей популяции, так и среди пациентов с наиболее частыми ССЗ [70, 71].

Среди социально-экономических факторов с заболеваемостью и смертностью от ССЗ ассоциированы уровень образования, уровень дохода, занятость и социально-экономические факторы среды проживания человека [72, 73].

Для российской популяции характерна взаимосвязь общей и сердечно-сосудистой смертности с уровнем образования, особенно это касается мужчин [74]. С уровнем образования ассоциированы курение, низкая физическая активность, избыточное потребление соли, депрессия у мужчин и женщин, а также недостаточное потребление

овощей, фруктов и рыбы у женщин и тревога у мужчин [75]. Кроме того, выявлены социально-экономические градиенты ФР ССЗ.

Механизмы ассоциации неблагоприятных социально-экономических факторов с ССЗ сложные и могут включать наличие у социально-неблагополучных категорий граждан более высокого уровня ФР, более низкой доступности медицинской помощи, более низкой восприимчивости к профилактическим мерам, однако часть этой ассоциации является независимой от других факторов [76]. Показано, что низкий социально-экономический статус пациентов с ССЗ ассоциирован с существенным снижением приверженности к медикаментозной терапии [77], а более низкая доступность процедур по реваскуляризации миокарда – с 34% повышением смертности в течение года после ИМ [78].

1.3. Экономическая эффективность профилактики

Ключевые положения

- *Экономический ущерб от ССЗ («стоимость бездействия») очень высок и достигает 3,2% всего валового внутреннего продукта (ВВП) страны;*
- *Профилактика ССЗ экономически целесообразна на популяционном уровне, индивидуальном уровне у лиц высокого риска за счет оздоровления образа жизни и/или приема лекарств.*

В современных условиях развития медицинской науки и появления новых, эффективных, но зачастую дорогостоящих методик лечения, массовое применение которых может привести к непомерным бюджетным затратам, важна оценка экономической эффективности вмешательств, направленных на профилактику и лечение ССЗ.

ССЗ ассоциированы со значительным экономическим ущербом. Помимо затрат системы здравоохранения, ССЗ приводят к сокращению трудовых ресурсов из-за преждевременной смертности и инвалидности. Острые сердечно-сосудистые катастрофы, такие как инфаркт или инсульт, существенно сокращают вероятность сохранения трудового статуса и заработка, что ложится значительным экономическим бременем на самих пациентов и их семьи [79].

Экономический ущерб от ССЗ в России в 2016 г. составил 2,7 трлн рублей, что эквивалентно 3,2% ВВП за этот год. В структуре ущерба прямые затраты (затраты системы здравоохранения и выплаты пособий по инвалидности) составили всего лишь 8,1%, потери в экономике, прежде всего от преждевременной смертности – 91,9% совокупного ущерба.

В совокупном ущербе от ССЗ 39,9% составляет ИБС (свыше 1 трлн рублей), пятую часть – цереброваскулярные заболевания (560 млрд рублей), 424 млрд рублей и 213,1 млрд рублей – инсульты и инфаркты, соответственно [80].

Продемонстрирован также весомый экономический ущерб сердечно-сосудистых ФР, особенно АГ (869,9 млрд рублей; 1,01% ВВП) и ожирения (605,8 млрд рублей; 0,7% ВВП) [81].

Значительный экономический ущерб ССЗ и их ФР обуславливает экономическую эффективность профилактики ССЗ, особенно популяционной. Согласно исследованиям, 80% инсультов и ИМ развивается у лиц с низким и средним уровнем ССР [82], поэтому эффективная популяционная профилактика, направленная на снижение распространенности ФР, например, меры, направленные на снижение потребления соли или отказ от табака, является наиболее экономически обоснованной с позиции предотвращения затрат системы здравоохранения и сохранения трудовых ресурсов в экономике [83].

Ярким примером экономической целесообразности с точки зрения предотвращения расходов на лечение осложнений является регулярный прием статинов и антигипертензивных препаратов лицами с высоким ССР [84, 85]. И напротив, их низкая приверженность к приему профилактической медикаментозной терапии и недостаточная частота достижения целевых уровней АД и холестерина ассоциирована с неблагоприятными исходами и соответствующими экономическими последствиями [21, 86].

2. Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний

ССЗ, являющиеся основными составляющими НИЗ, продолжают быть ведущей причиной смертности в мире [87]. Современные подходы к предупреждению и лечению ССЗ, как и всех НИЗ, сформулировал G. Rose, еще в 1985 г. [88]. Сегодня механизмы реализации стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля НИЗ учитывают рекомендации ВОЗ, Российские национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике 2017 [21] и включают:

1) глобальные целевые установки в соответствии с основными стратегическими направлениями, в том числе девять добровольных глобальных целей, в соответствии с

разработанным ВОЗ Глобальным планом действий по профилактике и контролю НИЗ, а также широкий перечень подцелей;

2) основные мероприятия по достижению указанных глобальных целей и подцелей;

3) сроки и целевые индикаторы успешности выполнения каждого мероприятия;

4) ответственных исполнителей и ресурсную базу выполнения мероприятий.

Согласно современным представлениям, профилактика ССЗ должна проводиться на двух уровнях – популяционном и индивидуальном. Меры, принимаемые в рамках этих двух уровней, должны выполняться взаимосвязано и с учетом принципов экономической целесообразности. Для усиления профилактической направленности здравоохранных действий, снижения смертности населения и бремени неинфекционных заболеваний необходима одновременная реализация мер стратегии по четырем основным приоритетным направлениям.

Первое направление стратегии – снижение популяционного риска НИЗ в масштабах всего населения за счет уменьшения распространенности поведенческих и корригируемых биологических ФР, что достигается (1) повышением уровня грамотности населения в вопросах здоровья, в том числе информированности о ФР, влияющих на здоровье, а также мотивации к ведению здорового образа жизни, регулярному прохождению профилактических медицинских обследований и вакцинации; (2) обеспечением условий для ведения здорового образа жизни (свободная от табачного дыма среда; доступность продуктов здорового питания; ограничение рекламы, особенно направленной на детей и с участием детей, в отношении не относящихся к здоровому питанию продуктов с высоким содержанием энергии, насыщенных жиров, транс-жиров, сахара или соли и способствующих развитию ожирения и НИЗ; доступность повседневной физической активности и занятий физической культурой; экологически безопасная среда обитания, чистый воздух, чистая вода и почва; жилищные условия, соответствующие санитарным нормам, включая, горячее и холодное водоснабжение, канализацию, электрификацию, газификацию). Важным аспектом популяционной стратегии является тот факт, что она направлена на все население, включая лиц с низким и умеренным ССР. При этом, около 80% взрослого населения в возрасте до 65 лет относятся именно к данной категории (кроме пациентов с диагностированными ССЗ, ассоциированными с атеросклерозом) [89].

Второе направление стратегии – снижение доли граждан с высоким индивидуальным риском НИЗ, а также доли граждан, имеющих эти заболевания. Особенностью реализации данного направления является снижение рисков на индивидуальном уровне. Главным содержанием действий является раннее и максимально полное выявление граждан с высоким индивидуальным риском НИЗ и максимально широкий охват их профилактическим консультированием с целью ранней и наиболее полной коррекции выявленных у них поведенческих и биологических ФР в рамках диспансеризации, профилактических медицинских осмотров и в центрах здоровья.

Это стратегическое направление является, по сути, первичной профилактикой, реализуемой в рамках первичного звена здравоохранения.

Третье направление стратегии – комплекс мер по предупреждению развития осложнений у граждан, имеющих НИЗ, в рамках диспансерного наблюдения больных врачами участковой службы в организациях первичной медико-санитарной помощи. Главным содержанием мероприятий является диспансерное наблюдение и эффективный контроль АГ, ИБС, других ССЗ атеросклеротического генеза и их осложнений, ОНЗ после стандартного хирургического, лучевого и химиотерапевтического вмешательства, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и СД. Это направление является, по сути, вторичной профилактикой, реализуемой в рамках первичного звена здравоохранения.

Четвертое направление стратегии – обеспечение своевременной и эффективной профилактики осложнений и контроль течения НИЗ в рамках оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи, медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения. Особая роль в рамках вторичной профилактики ССЗ отводится врачам стационаров, реабилитационных центров, санаторно-курортных учреждений, которые должны актуализировать важность оздоровления образа жизни пациентов и соблюдения врачебных рекомендаций.

Всем пациентам с сердечно-сосудистыми и другими НИЗ с целью достижения безрецидивного течения заболевания и профилактики осложнений должны быть проведены: (1) своевременная консультация врача-специалиста, (2) обследование на наличие показаний к специализированному лечению, (3) специализированное, в том числе высокотехнологическое лечение при наличии показаний к его проведению, (4) профилактическое консультирование и коррекция устранимых ФР в стационаре в процессе (до или сразу после) специализированного (высокотехнологичного) вмешательства с

участием врача, осуществляющего это вмешательство для повышения мотивации пациента к коррекции выявленных ФР и ведению здорового образа жизни, (б) медицинская реабилитация.

3. Суммарный сердечно-сосудистый риск: оценка и основные приоритеты

3.1. Целевая популяция для оценки сердечно-сосудистого риска

ФР потенцируют друг друга и их влияние на риск развития ССЗ и их осложнений. Выявление всех ФР необходимо для оценки ССР. Чем выше риск, тем активнее должны проводиться профилактические мероприятия (от коррекции образа жизни до медикаментозных). Тем не менее, профилактика должна охватывать все слои населения, независимо от категории ССР, принимая во внимание, что Россия относится к группе стран очень высокого ССР. Также следует учитывать, что абсолютное количество смертельных исходов в популяции выше в группах низкого и умеренного риска ввиду их многочисленности.

Для выявления ФР и скрытых ССЗ необходимо проведение скрининга населения. Наиболее оправданы систематический (организованный) или оппортунистический (по возможности) виды скрининга. Последний означает использование возможности обследовать человека, обратившегося по какой-либо причине к врачу общей практики, участковому терапевту или другим специалистам. В РФ систематический скрининг проводится у населения в рамках ежегодных профилактических осмотров и диспансеризации. Учитывая очень высокий ССР российской популяции, данный вид скрининга следует инициировать уже у молодых лиц по достижении ими 18 лет, так как именно в России затраты на профилактические мероприятия могут быть экономически оправданными с точки зрения снижения частоты ССО в популяции [90], тогда как в странах невысокого ССР положительного влияния скрининга на исходы не ожидается [91-95]. Определение ССР должно повторяться с определенной периодичностью: от 18 до 39 лет – 1 раз в 3-5 лет, от 40 до 65 лет – 1 раз в год [96]. Организованные национальные программы по выявлению ФР у практически здоровых лиц старше 40 лет показали эффективность в отношении их последующего контроля, но не влияния на исходы [97, 98].

3.2. Оценка сердечно-сосудистого риска

Центральной идеей профилактики атеросклеротических ССЗ (АССЗ) является выявление пациентов, у которых лечение (устранение или коррекция) ФР принесет прогностическую пользу. Чем выше абсолютный ССР, тем более целесообразно устранение или максимально возможная коррекция ФР, поскольку это в перспективе позволит уменьшить число пациентов с установленными ССЗ, которым потребуется более интенсивное лечение уже с целью предотвращения ССО [99].

Оценка индивидуального ССР предполагает отнесение пациента к следующим категориям:

- в целом здоровых лиц (с низким и умеренным риском);
- лиц, имеющих АГ без доказанных АССЗ;
- пациентов с установленными АССЗ;
- пациентов с СД 2 типа;
- пациентов со специфическими ФР (хронической болезнью почек (ХБП), семейной гиперхолестеринемией (СГХС)).

Для каждой из этих категорий могут быть реализованы поэтапные, максимально персонализированные профилактические подходы ведения, основанные на общих принципах профилактики, оценке риска (в том числе резидуального риска у пациентов с установленными АССЗ) и информированного обсуждения с пациентом принципов снижения риска.

К категории **в целом здоровых лиц** и лиц, имеющих АГ без доказанных АССЗ, относятся пациенты без установленных АССЗ, СД 2 типа, ХБП, СГХС и тяжелой сопутствующей патологии.

Базовая оценка ССР должна осуществляться с помощью шкалы SCORE для европейских стран с высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности, которая оценивает 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий у мужчин и женщин в возрасте 40-70 лет (Рис.1). Принципы использования этой Шкалы подробно изложены в Национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике 2017 [21]. При оценке риска по Шкале SCORE, курящим считается человек, потребляющий табак в любом виде, независимо от количества (даже 1 сигарету в день). Именно на этой Шкале основаны

многие алгоритмы профилактических обследований и лечебной тактики, принятые и используемые в РФ.

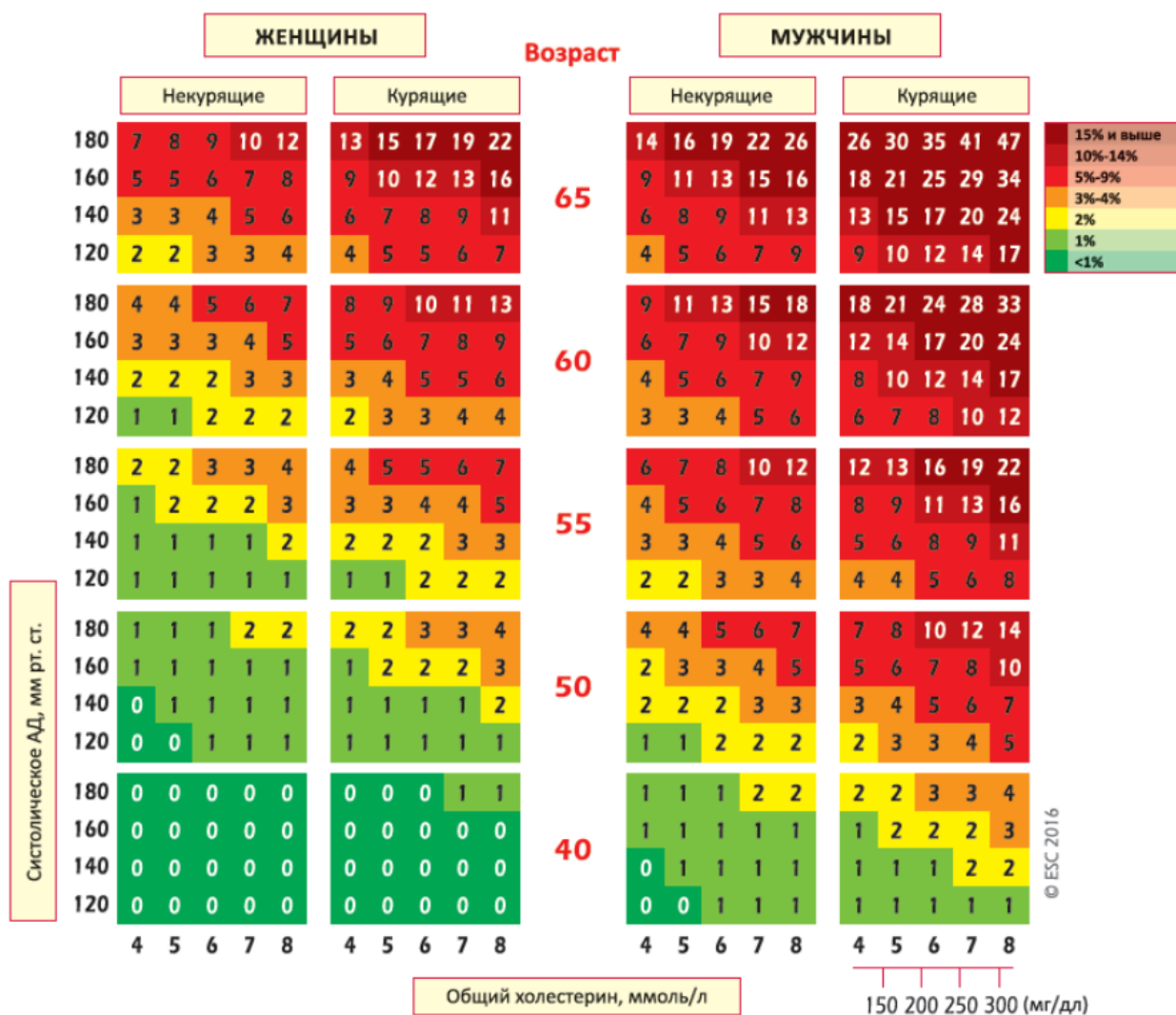


Рис. 1 (А). Шкала SCORE для стран с очень высоким сердечно-сосудистым риском (для Российской Федерации) [100]

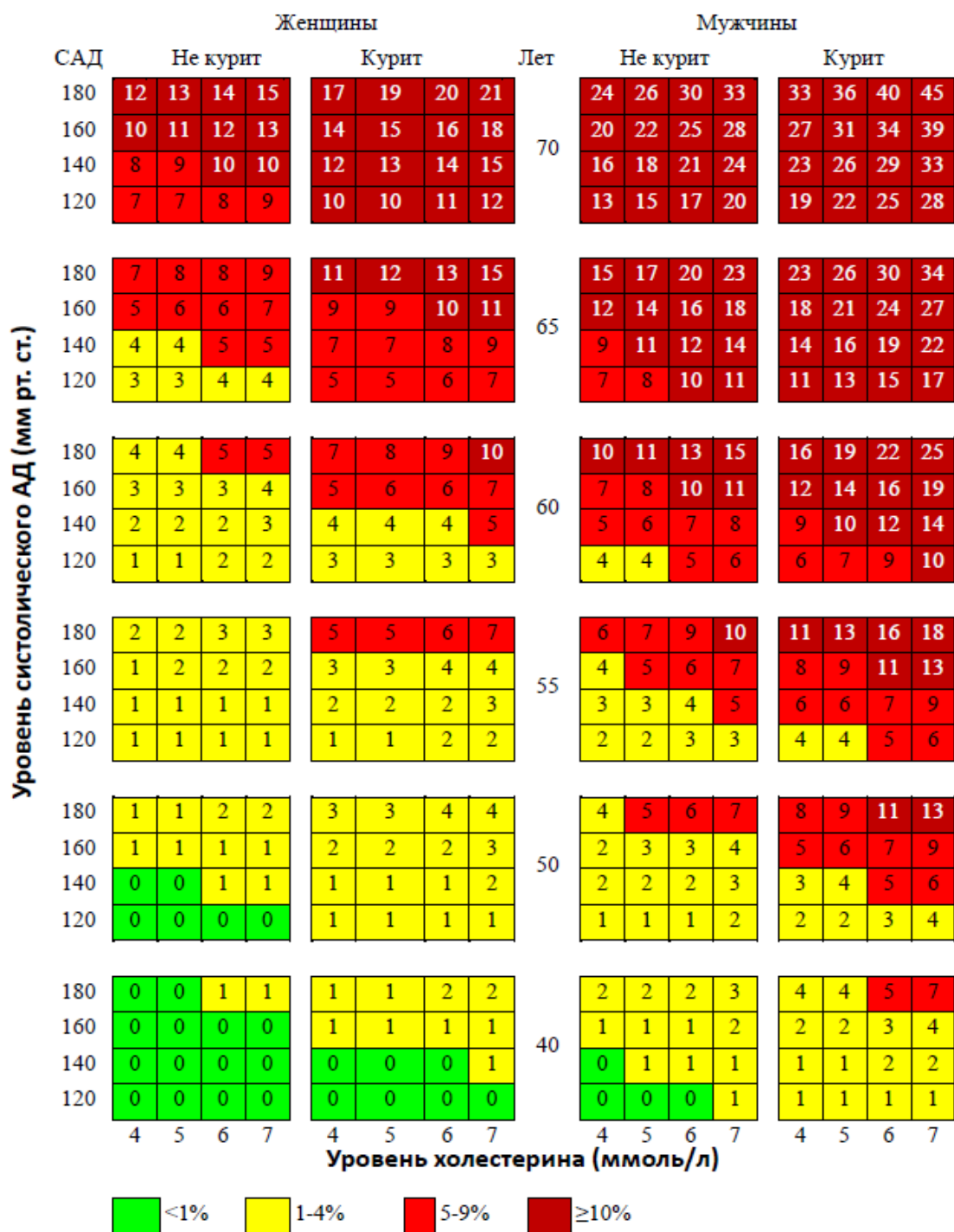


Рис. 1 (Б). Шкала SCORE для стран с очень высоким сердечно-сосудистым риском (для Российской Федерации) в модификации Национального общества по изучению атеросклероза [101]

В последней версии Европейских рекомендаций по кардиоваскулярной профилактике [102] для оценки 10-летнего риска фатальных и нефатальных (ИМ, инсульт) ССЗ предлагается использовать обновленную Шкалу SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2) (включая модификацию SCORE2-OP (Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons) для лиц старше 69 лет (Рис. 2)). Шкала SCORE2, так же, как и SCORE, не может быть

использована у пациентов с АССЗ, СД, ХБП, генетическими нарушениями липидного обмена (например, с СГХС), с вторичной АГ (в том числе при первичном гиперальдостеронизме), у беременных женщин.

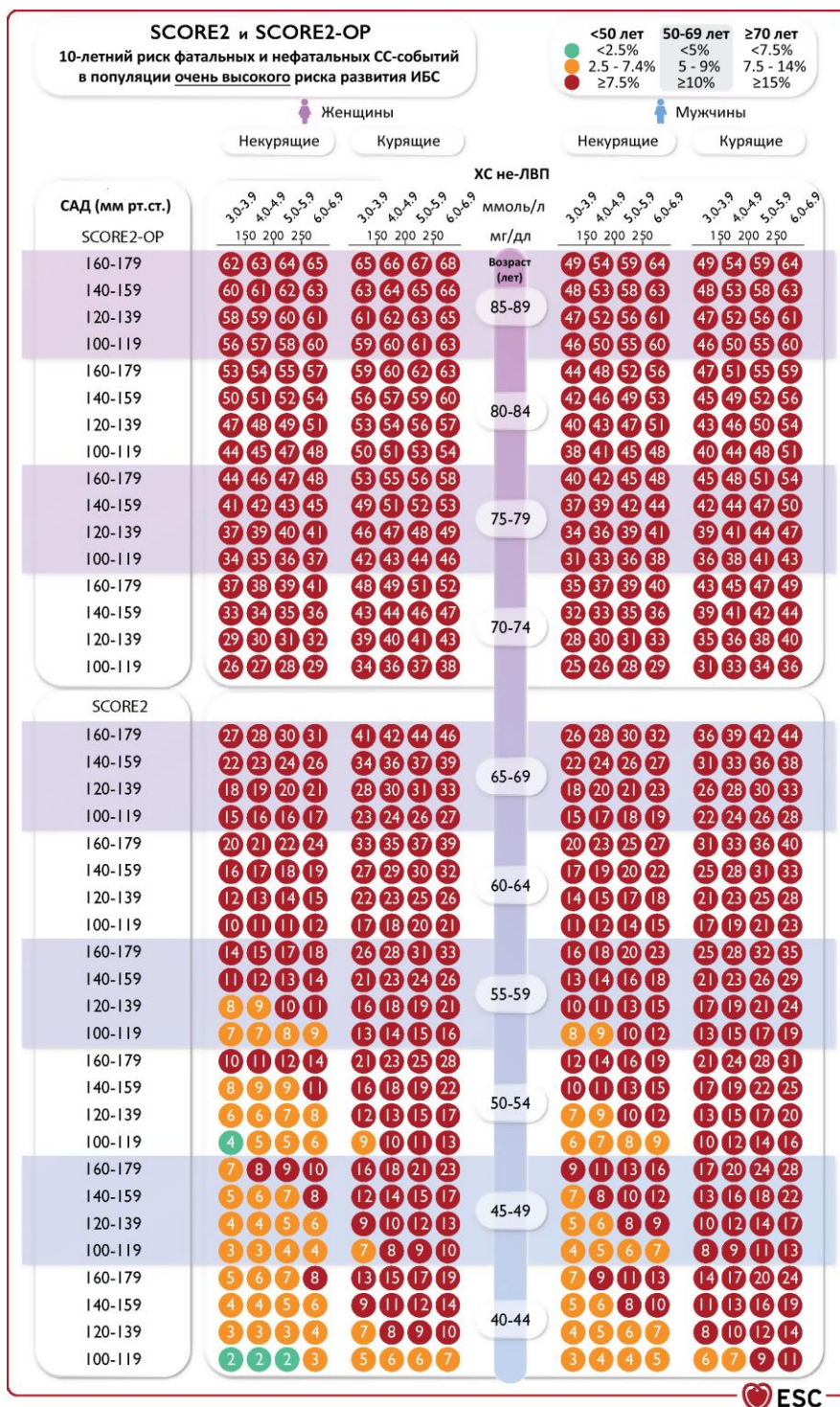


Рис. 2. Шкала систематической оценки риска фатальных и нефатальных (ИМ, инсульт) ССЗ SCORE2 и SCORE2-OP (для старших возрастных групп)* [102]

*версия Шкалы для стран с очень высоким сердечно-сосудистым риском (в том числе для Российской Федерации)

Интерпретация значений риска в процентах для различных возрастных категорий приведена в Таблица 3.

Таблица 3

Категории риска сердечно-сосудистых заболеваний на основе оценки SCORE2 и SCORE2-OP у практически здоровых людей в соответствии с возрастом

Категории риска	<50 лет	50-69 лет	≥70 лет
Низкий или умеренный риск ССЗ: коррекция ФР в целом не рекомендуется	<2,5%	<5%	<7,5%
Высокий риск ССЗ: следует рассмотреть возможность коррекции ФР	2,5 - <7,5%	5 - <10%	7,5 - <15%
Очень высокий риск ССЗ: коррекция ФР в целом рекомендуется (для в целом здоровых людей в возрасте ≥70 лет рекомендация по лечению гиполипидемическими препаратами относится к классу IIb)	≥ 7,5%	≥10%	≥15%

Следует отметить, что практические возможности использования шкал SCORE2 и SCORE2-OP в Российской Федерации в современных условиях вызывают некоторые сомнения, связанные, в первую очередь, с отсутствием повсеместной доступности определения ХС не-ЛВП (или необходимого для его расчета холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП)) и экономической нецелесообразностью определения липидного профиля для массового скрининга населения. Кроме того, многие отечественные нормативные документы в области профилактической медицины и, в частности, новый Приказ по диспансерному наблюдению за взрослыми пациентами [103] предполагают использование именно оригинальной Шкалы SCORE [100]. Наконец, отечественные специалисты привыкли использовать Шкалу SCORE в том числе и как инструмент для совместного принятия решений, наглядно показывая, что при успешной коррекции того или иного фактора риска (например, при отказе от курения) можно перейти в более благоприятную категорию риска. При использовании SCORE2 и SCORE2-OP очень многие достигшие позитивных изменений пациенты останутся в прежней категории риска, особенно в старших возрастных группах. В качестве одного из путей решения этой проблемы в европейских рекомендациях предлагается использовать при информированном обсуждении с пациентом планируемых мер по контролю ФР дополнительные модели, оценивающие пожизненную пользу вмешательства, в частности,

модели LIFE-CVD (Рис. 3). Однако следует помнить, что в настоящее время данная модель валидирована только для стран с низким и умеренным риском, к которым РФ не относится.

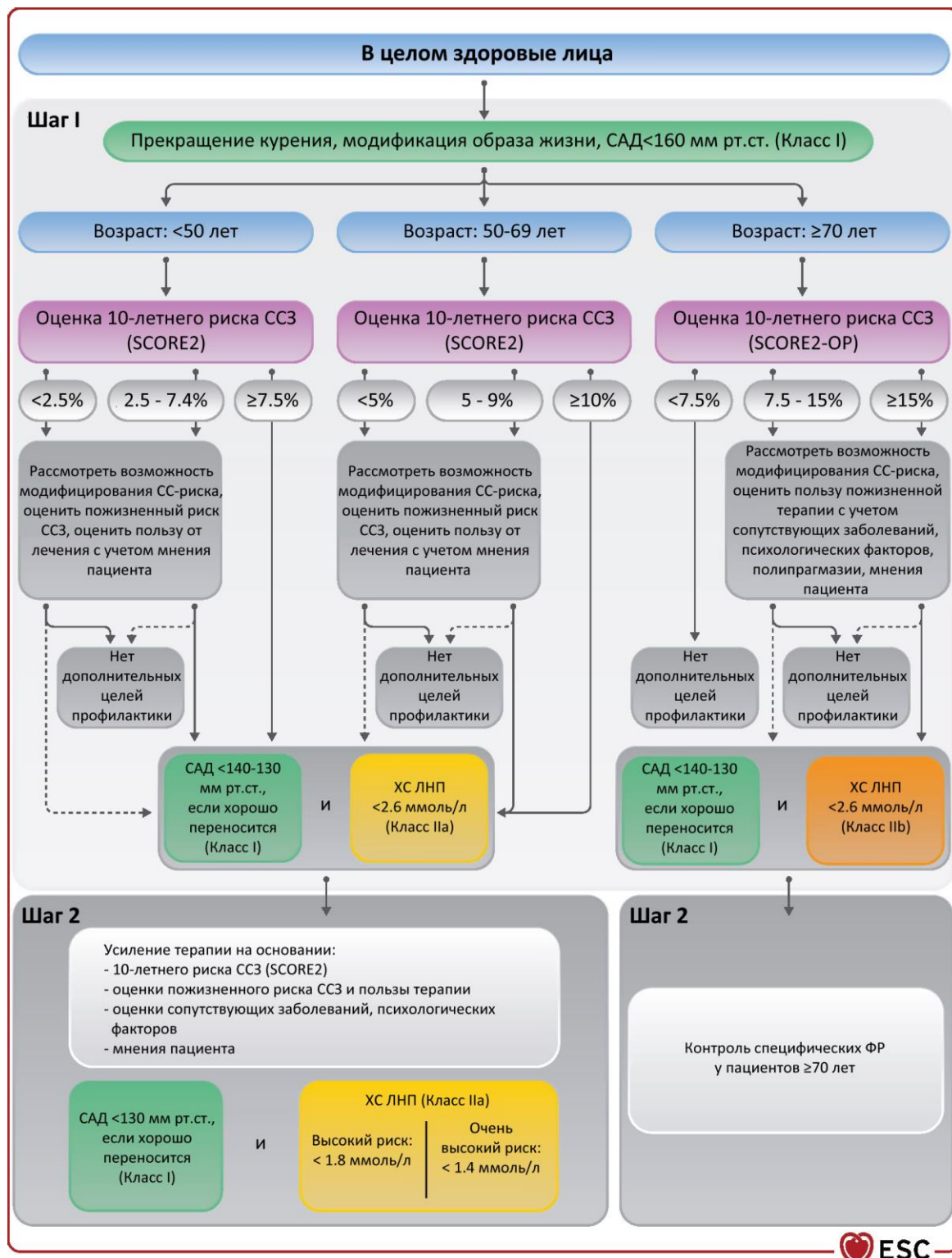


Рис. 3. Алгоритм снижения ССР для категории в целом здоровых лиц [102]

Учитывая все вышеизложенное, представляется разумным параллельное использование обеих шкал оценки риска, когда при наличии возможности для уточнения риска будут использоваться шкалы SCORE2 и SCORE2-OP, однако будет считаться правомочной и оценка ССР с помощью оригинальной шкалы SCORE.

Пациенты с установленными ACC3 по умолчанию относятся к категории очень высокого риска повторных ССО. В понятие “установленное ACC3” включается документально подтвержденное ACC3 на основании клинических данных или четких инструментальных признаков. Документально подтвержденное клиническое ACC3 включает ранее перенесенный острый ИМ, острый коронарный синдром (ОКС), коронарную реваскуляризацию и другие процедуры реваскуляризации артерий, инсульт, транзиторную ишемическую атаку (ТИА), аневризму аорты и заболевание периферических артерий (ЗПА). Четкие инструментальные признаки ACC3 включают визуализацию атеросклеротической бляшки (АСБ) по данным коронароангиографии, компьютерной ангиографии или ультразвукового исследования (УЗИ) сонных артерий (и не основываются на толщине комплекса интима-медиа (ТИМ) сонной артерии).

Всем пациентам этой категории рекомендуется отказ от курения, соблюдение здорового образа жизни и медикаментозное лечение ФР (шаг 1, Рис. 4). Оценка ССР и эффективности его коррекции у пациентов данной категории должна включать оценку резидуального риска ССО при достижении общепринятых целевых показателей ФР (например, 10-летнего риска по Шкале SMART (Secondary Manifestations of Arterial Disease) для пациентов с установленным ССЗ, или 1- или 2-летнего риска по Шкале риска EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) для пациентов с ИБС). Дальнейшая интенсификация лечения ФР с целью достижения более низких целевых уровней ФР (шаг 2, Рис. 4) является целесообразной для большинства пациентов с учетом 10-летнего ССР, сопутствующих заболеваний, оценки пожизненных рисков ССЗ и пользы от лечения ФР (например, согласно модели SMART-REACH или модели DIAL при наличии СД), хрупкости, общего и психологического состояния пациента и его предпочтений в общем процессе принятия решений (Рис. 4).

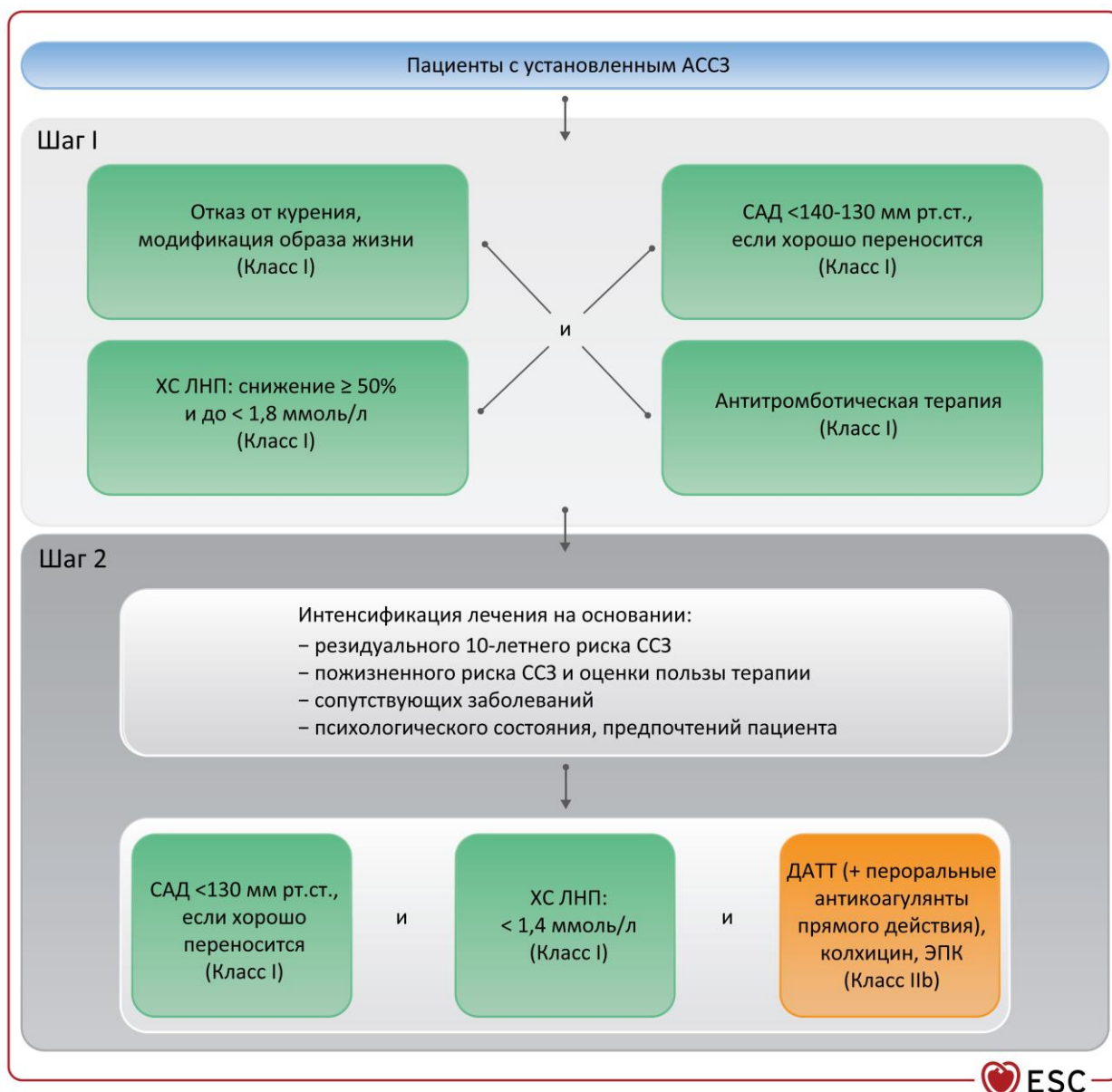


Рис. 4. Алгоритм тактики снижения ССР и контроля ФР у пациентов с установленным АССЗ [102]

Резидуальный риск повторных событий у пациентов с установленными АССЗ может варьироваться в очень широких пределах [104]. Известно, что резидуальный риск наиболее высок у пациентов с недавно перенесенным острым ИМ или прогрессирующим сосудистым заболеванием, а также у пациентов с СД и поражением сосудов. Для других категорий пациентов с установленным АССЗ резидуальный риск может быть менее явным и может быть оценен с учетом возраста, модификаторов ФР и специальных калькуляторов риска.

На риск повторных ССО в основном влияют классические ФР, поражение определенных сосудистых бассейнов и функция почек. Существуют калькуляторы для

оценки риска в рамках вторичной профилактики – это Шкала риска SMART и шкала риска EUROASPIRE. Шкала риска SMART позволяет оценить 10-летний резидуальный риск у пациентов с АССЗ, включая ИБС, цереброваскулярные заболевания, периферический атеросклероз (доступна на сайте <https://u-prevent.com/calculators>) [104]. Шкала риска EUROASPIRE используется для оценки 2-летнего риска повторных событий у пациентов со стабильной ИБС (доступно на сайте <https://www.calconic.com/>) [105] (Рис. 5).

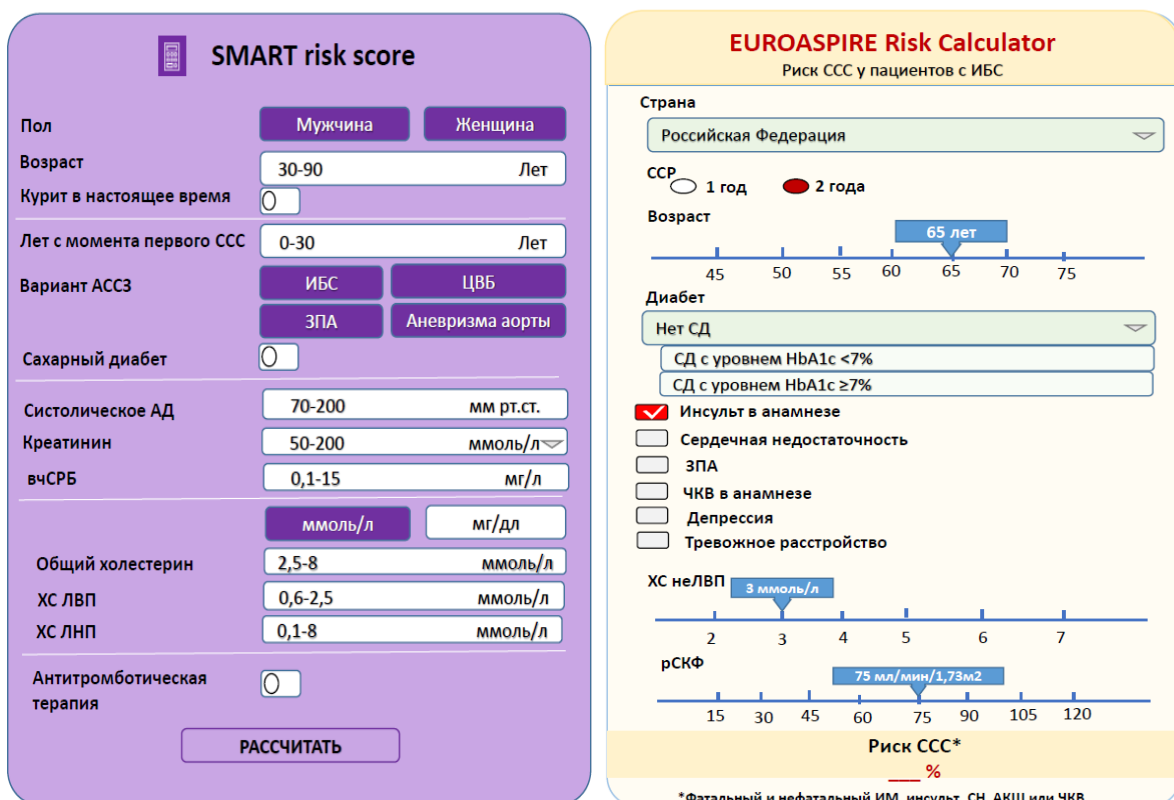


Рис. 5. Калькуляторы для оценки риска в рамках вторичной профилактики – Шкала риска SMART и Шкала риска EUROASPIRE [104, 105]

Если на фоне максимально активной терапевтической тактики сохраняется очень высокий резидуальный риск, можно рассмотреть применение более новых, но менее исследованных профилактических стратегий, таких как использование двойной антитромботической терапии (в том числе с использованием перорального антикоагулянта прямого действия (ПОАК)), икозапентэтила и противовоспалительной терапии, в частности, колхицина [106-109].

Большинство пациентов с СД имеют высокий или очень высокий ССР, особенно пациенты среднего и старшего возраста. СД 2 типа в среднем удваивает риск ССЗ и уменьшает ожидаемую продолжительность жизни на 4-6 лет, при этом абсолютный риск является максимальным у пациентов с поражением органов-мишеней (ПОМ). СД 2 типа

также увеличивает риск развития ХСН и/или ХБП. Относительные риски ССЗ выше при дебюте СД в раннем возрасте, несколько в большей мере это касается женщин [110]. ССР у пациентов с СД оценивается согласно критериям, приведенным в Таблице 4.

Таблица 4

Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом [102]

Пациенты с СД 2 типа, а также пациенты с СД 1 типа старше 40 лет	Пациенты с хорошо контролируемым СД при стаже заболевания <10 лет, без признаков ПОМ и без дополнительных факторов АССЗ	Умеренный риск
	Пациенты с СД без АССЗ, без тяжелого ПОМ, не соответствующие критериям умеренного риска	Высокий риск
	Пациенты с СД с установленным АССЗ и/или тяжелым течением ПОМ: – СКФ <45 мл/мин/1,73 м ² независимо от наличия альбуминурии – СКФ 45-59 мл/мин/ 1,73 м ² и наличием микроальбуминурии (отношение альбумин/креатинин 30-300 мг/г) – протеинурия (ОА/К >300 мг/г) – микрососудистое поражение 3 и более различных зон (например, микроальбуминурия + ретинопатия + нейропатия)	Очень высокий Риск

Примечание: ПОМ – поражение органов-мишеней, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОА/К – общий белок/креатинин

В дополнение к указанным выше категориям риска целесообразно использовать специальные модели расчета риска у пациентов с СД, которые позволяют уточнить категорию риска и оценить влияние терапии. К таковым относятся модели ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation) и UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), включающие такие параметры, как длительность течения СД, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и наличие ПОМ, однако их следует использовать с осторожностью в связи с давностью их верификации [111]. Прекращение курения, соблюдение здорового образа жизни и лечение ФР рекомендуется всем пациентам с СД 2 типа, в особенности после 40 лет. Ряд исследований продемонстрировали пользу поэтапного подхода к интенсификации лечения в плане частоты достижения целей лечения, меньшего количества побочных эффектов и значительно более высокой удовлетворенности пациентов результатами лечения [112, 113]. Алгоритм тактики по снижению ССР и контроля ФР у пациентов с СД 2 типа приведен на Рис. 6 [102].

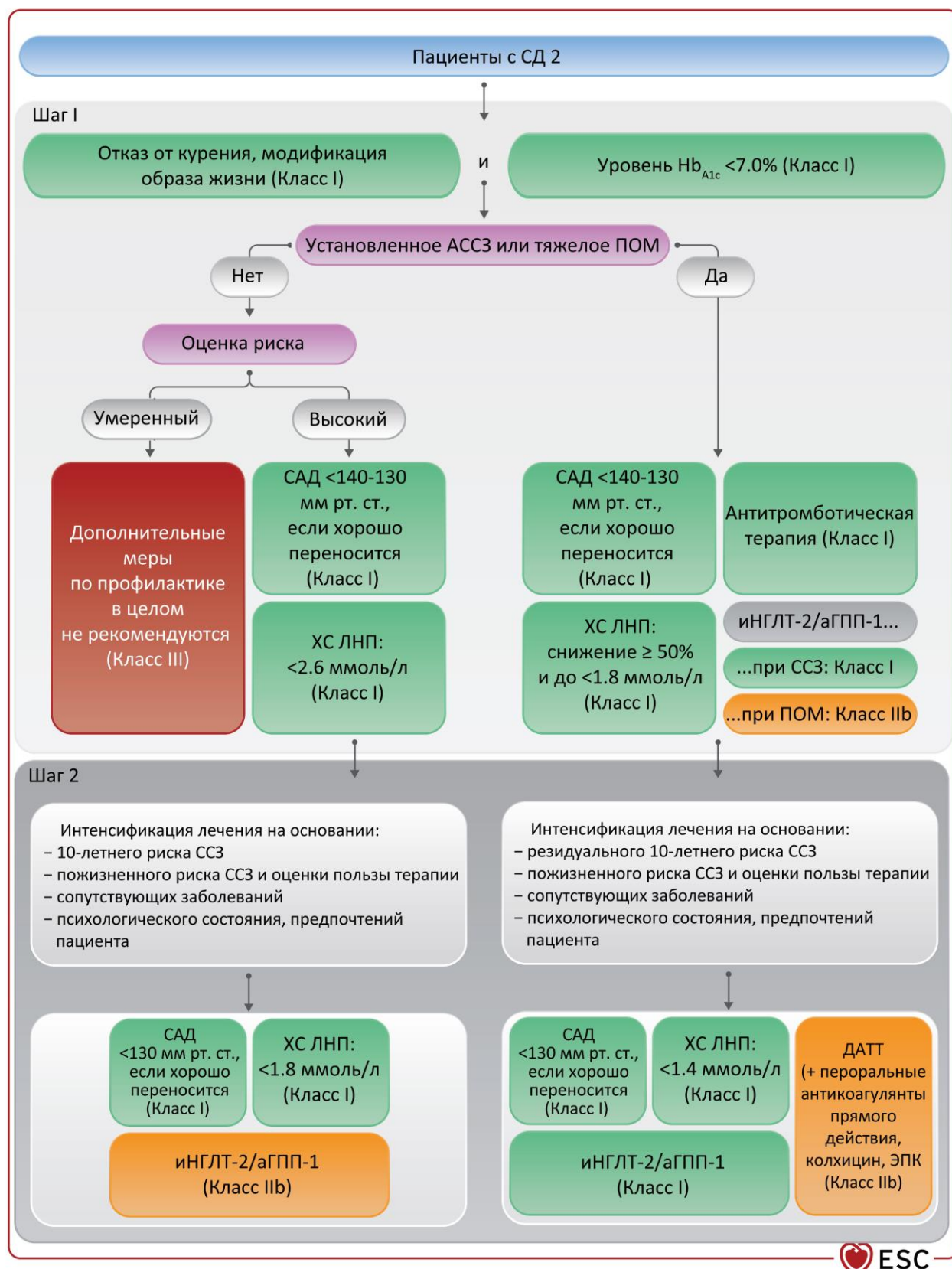


Рис. 6. Алгоритм тактики по снижению ССР и контроля ФР у пациентов с СД [102]

У пациентов с СД 1 типа риск ССЗ также повышен, при этом ранняя манифестация заболевания снижает продолжительность жизни у женщин в большей мере, чем у мужчин. Относительный риск ССЗ выше при СД 1 типа, чем при СД 2 типа, в связи со значительно

более длительным стажем гипергликемии, при этом влияние традиционных ФР имеет тесную связь с сердечно-сосудистыми исходами [114]. Пожизненный риск ССО и смерти наиболее высок у пациентов с недостаточным контролем уровня глюкозы крови, пациентов с ранним дебютом СД и лиц с низким социально-экономическим статусом. Абсолютный риск ССО и смерти наиболее высок при наличии признаков микрососудистых поражений, особенно почечных осложнений, особенно в контексте более молодого возраста.

У пациентов с ХБП основной причиной смерти являются ССЗ [115]. Даже при компенсации негативного влияния СД и АГ, риск сердечно-сосудистой смерти у этих пациентов прогрессивно возрастает по мере усугубления ХБП [116]. Пациенты с ХБП также подвержены другим ФР АССЗ, в том числе связанным с уреимией, в числе которых воспаление, оксидативный стресс и кальциноз артерий. Риск ССЗ у пациентов с ХБП оценивается согласно критериям, приведенным в Таблице 5.

Таблица 5

Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с хронической болезнью почек [102]

ХБП без СД или АССЗ	Умеренная ХБП СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м ² и ОА/К <30 мг/г или СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м ² и ОА/К 30-300 мг/г или СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м ² и ОА/К >300 мг/г	Высокий риск
	Выраженная ХБП СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² или СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м ² и ОА/К >30 мг/г	Очень высокий риск

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОА/К – общий белок/креатинин

У пациентов с СГХС или у лиц со значительным увеличением уровня общего холестерина (ХС) >8 ммоль/л, ХС ЛНП >4,9 ммоль/л или АД ≥180/110 мм рт.ст. риск оценивается как высокий.

Модификаторы риска. Помимо традиционных ФР ССЗ необходимо выделить ряд дополнительных факторов, учет которых может несколько изменить рассчитанный риск, а именно: психологические, этнические, генетические, анамнестические, социально-экономические факторы, состав тела, состояние окружающей среды. Это актуально у тех пациентов, у которых рассчитанный риск ССЗ оказался на границе между соседними категориями. Число пациентов, находящихся в этих “серых зонах”, достаточно велико, и

оценка их риска может оказаться более сложной и дорогостоящей, особенно при необходимости использования методов визуализации.

Определенная роль в модификации риска ССЗ отводится стрессу и общему психологическому состоянию пациентов. Наличие стрессовых ситуаций, в том числе острых (критические события в жизни) и долговременных (например, одиночество), увеличивают относительный риск в 1,2-2 раза [117]. К психологическим расстройствам, влияющим на СС-риски, также относятся такие проявления, как ощущение слабости, утомляемости, психологической уязвимости, замедление общей активности [118]. И наоборот, признаки ментального здоровья (оптимизм, уверенность в себе) сопряжены с меньшим риском [119]. Стресс имеет прямые негативные биологические эффекты, а также сопряжен с социально-экономическими и поведенческими ФР (курение, низкая приверженность к лечению). Наличие психологических факторов может повлиять на выбор терапии. У этих пациентов особую роль приобретает оптимизация образа жизни, а именно: сбалансированное питание по макро- и микронутриентам, создание условий для физической (тренировочной) и социальной активности [120, 121]. В связи с этим у некоторых категорий пациентов может быть целесообразно использование скрининговых инструментов на наличие стрессовых и других психологических факторов [122, 123].

Результаты визуализации позволяют модифицировать риски ССЗ, в особенности – резидуальный риск у пациентов с установленными АССЗ. Оценка коронарного кальция методом компьютерной томографии (КТ) (кальциевый индекс (КИ)) способна реклассифицировать ССР как в большую, так и в меньшую сторону с учетом традиционных ФР и может быть рекомендована пациентам обоих полов с пограничными значениями ССР [124, 125]. Тем не менее, широкое использование этого метода зависит от его доступности и экономической целесообразности в различных регионах. Оценка КИ проводится в сравнении с ожидаемыми значениями у пациентов того же возраста и пола: более высокие значения увеличивают рассчитанный ССР, более низкие значения – снижают. Следует помнить, что КИ не дает прямой информации о распространенности атеросклероза и тяжести стеноза коронарных артерий. Значения КИ могут быть низкими или даже равными 0 у пациентов с мягкими некальцинированными АСБ, в том числе – нестабильными. КТ-коронарография (КТА) позволяет визуализировать стенозы коронарных артерий, что играет определенную роль при предотвращении ССО [126]. Тем не менее, нет данных о более высокой прогностической значимости и улучшении классификации риска ССЗ с помощью КТА по сравнению с результатами только лишь оценки КИ. У пациентов промежуточного

риска при недоступности КТ для оценки КИ в качестве модификатора ССР можно использовать данные УЗИ брахицефальных артерий [127]. Измерение ТИМ в целях улучшения оценки риска ССЗ не рекомендуется в связи с недостаточной методической стандартизацией и отсутствием дополнительной прогностической ценности данного параметра в плане будущих ССО, в том числе у пациентов промежуточного риска [128]. В то же время, отсутствие преходящей ишемии миокарда по данным перфузионной сцинтиграфии миокарда с физической нагрузкой достоверно определяет пациентов с благоприятным прогнозом (с минимальным риском возникновения ССО) [129]. Использование дополнительных скрининговых методов исследования, таких как оценка артериальной жесткости, лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), эхокардиографии, не рекомендуется, поскольку не увеличивает точность оценки ССР.

Некоторые рекомендации касательно модификаторов риска приведены в Таблице 6.

Таблица 6

Модификаторы сердечно-сосудистого риска

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Стресс и психологические факторы являются модификаторами ССР. Оценка влияния этих факторов является целесообразной.	IIa	B	[130-132]
Оценка кальциевого индекса коронарных артерий может быть рассмотрена для уточнения категории риска у пациентов, у которых рассчитанные значения риска находятся в пограничных значениях для принятия терапевтических решений. Дуплексное сканирование БЦА является альтернативным методом для визуализации атеросклеротических бляшек, если измерение КИ недоступно.	IIb	B	[124, 125]
Целесообразна коррекция вычисленного риска ССЗ для определенных этнических групп.	IIa	B	[133]
Рутинная оценка потенциальных модификаторов риска (генетические шкалы, измерение биомаркеров крови и мочи, сосудистые тесты и другие методы визуализации) не рекомендована.	III	B	

Примечание: здесь и далее - а — класс рекомендаций, b — уровень доказательности, с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска, БЦА – брахицефальные артерии, КИ - кальциевый индекс.

4. Информирование о сердечно-сосудистом риске

Ключевые положения

- Информирование о ССР является неотъемлемым компонентом совместного принятия решений. В рамках СПР пациенты должны получить всю необходимую информацию и возможность в желаемой ими степени влиять на принятие клинического решения.
- Модели прогнозирования ССР на протяжении всей жизни позволяют выявлять лиц с высоким риском как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.
- Непосредственные терапевтические решения не рекомендуются основывать на относительном риске, поскольку ключевым критерием для начала лечения остается абсолютный риск.

Таблица 7

Рекомендации по информированию о сердечно-сосудистом риске

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Рекомендовано информированное обсуждение ССР и преимуществ лечения с учетом потребностей пациента	I	C	[134]

Сокращения: ССР — сердечно-сосудистый риск

С конца прошлого столетия накоплено достаточно много доказательств того, что от качества коммуникации между врачом и пациентом зависят долгосрочные результаты оказания медицинской помощи, в частности, осведомленность пациентов, их навыки контроля своего состояния, приверженность к лечению и общая удовлетворенность полученной помощью [135-138]. Это справедливо и для профилактической кардиологии: установлена взаимосвязь между качеством коммуникации врач-пациент и более оптимальным контролем ряда ФР [139]. Снижение ССР на индивидуальном уровне начинается с адекватной оценки индивидуального риска и эффективного информирования о риске и его ожидаемом снижении за счет коррекции ФР. Взаимодействия между пациентом и врачом сложны, и информирование о риске бывает непростой задачей [134, 140]. Здесь не существует одного единственного «правильного» подхода; скорее, этот разговор будет зависеть от предпочтений человека и его уровня понимания, которые могут различаться в зависимости от уровня образования и навыков работы с данными. На восприятие риска также сильно влияют эмоциональные факторы, такие как страх, оптимизм и т. д. («пациенты не думают о риске, они чувствуют риск») [134]. При этом на данный момент показана эффективность таких подходов к предоставлению информации, как структурирование информации, визуальные средства поддержки, использование эмоций и различные стратегии убеждения пациентов. Следует отметить, что

эффективными могут быть как прямые директивные указания и использование негативного фрейминга (то есть, акцент на вредных последствиях имеющегося ФР), так и коммуникативные стратегии, направленные на увеличение степени вовлеченности пациента, такие как использование открытых вопросов, немедицинских формулировок, выражение эмпатии и внимание к опасениям пациента. Это еще раз подчеркивает необходимость поиска индивидуального подхода к предоставлению информации [141, 142]. При этом результаты интервью с пациентами [143] свидетельствуют о том, что на практике выбранные подходы к информированию нередко бывают далеки от оптимальных и приводят к дополнительной путанице, страхам и отказу от важных профилактических вмешательств.

Важно выяснить, осознают ли пациенты свой риск, ожидаемое снижение риска, а также плюсы и минусы вмешательства, и понять, что для них наиболее важно. Например, для одного пациента в центре внимания может быть возможность обойтись без медикаментозной терапии, тогда как у другого может быть меньше возможностей изменить свой образ жизни. С точки зрения клинических исходов, для одних решающее значение имеет снижение риска смерти, в то время как для других важнее снижение риска ССО, например, инсульта. Некоторых пациентов может мотивировать краткосрочный риск, тогда как для других большее значение будет иметь ожидаемая польза в течение всей жизни. В целом, средства визуальной поддержки (графики и т.д.) улучшают понимание риска, при этом снижение абсолютного риска бывает понятнее, чем снижение относительного риска, а наибольшие затруднения обычно вызывает понятие о количестве пациентов, которые должны получить лечение для предотвращения одного события (NNT).

У относительно здоровых людей стандартным подходом является информирование о 10-летнем риске фатальных ССО по данным Шкалы SCORE. Возможно также информирование об абсолютном 10-летнем риске фатальных и нефатальных ССО по данным шкал SCORE2 или SCORE2-OP, которые можно найти в приложении ESC CVD Risk Calculator или на сайтах <http://www.heartscore.org> или <https://www.u-prevent.com>. В определенных ситуациях, например, у молодых или очень старых людей, можно выбрать другие варианты оценки риска помимо абсолютного 10-летнего риска. У молодых людей более информативным может быть пожизненный риск, поскольку 10-летний ССР обычно бывает невысоким даже при наличии ФР. У пожилых людей требуется специфическая оценка риска с учетом возможности смерти от конкурирующих причин, не связанных с ССЗ [144]. Тем не менее, непосредственные терапевтические решения не рекомендуются

основывать на относительном риске, поскольку ключевым критерием для начала лечения остается абсолютный риск. В любом случае, использование стандартных инструментов для оценки ССР является принципиально важным, поскольку интуитивные оценки риска существенно расходятся с реальностью не только у пациентов, но и у врачей [145].

Еще одним альтернативным способом выражения индивидуального риска является расчет «возраста риска» или «сосудистого возраста» [134]. Возрастом риска у человека с несколькими ФР АССЗ является возраст человека того же пола с таким же уровнем риска, но без ФР. Возраст риска – это интуитивный и хорошо понятный способ иллюстрации вероятного сокращения ожидаемой продолжительности жизни у молодого человека с низким абсолютным, но высоким относительным ССР при отсутствии профилактических мер. Возраст риска можно автоматически рассчитать с использованием веб-сайта HeartScore (<http://www.heartscore.org>) [146-148].

ССР также может быть выражен с помощью пожизненного, а не 10-летнего временного горизонта, например, при помощи калькулятора LIFE-CVD, доступного в приложении ESC CVD Risk Calculation или на сайте <https://www.u-prevent.com> [144]. Модели прогнозирования ССР на протяжении всей жизни позволяют выявлять лиц с высоким риском как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Такие модели учитывают прогнозируемый риск в контексте конкурирующих рисков от других заболеваний в течение оставшейся ожидаемой продолжительности жизни человека. Аналогичный подход, также использующий пожизненную перспективу, заключается в подсчете пожизненной пользы профилактических вмешательств [144]. Пожизненная польза профилактических вмешательств может быть выражена в увеличении продолжительности жизни без ССЗ (в годах), которую легко обсуждать с пациентом, и которая может помочь в процессе совместного принятия решений.

Информирование о ССР является неотъемлемым компонентом совместного с пациентом принятия решений (СПР) – одного из ключевых компонентов пациенто-центрического подхода к оказанию медицинской помощи. В рамках СПР пациенты должны получить всю необходимую информацию и возможность в желаемой ими степени влиять на принятие клинического решения. СПР может быть реализовано во всех ситуациях, когда существует более одного оправданного варианта действий, и является результатом эволюции принципа информированного согласия [149]. Несмотря на распространенные опасения в отношении того, что СПР может подходить не всем, существует и противоположная точка зрения, говорящая, что СПР может быть одним из путей

преодоления неравенства между различными категориями пациентов [150]. При СПР могут также использоваться специальные инструменты для помощи при принятии решения пациентами. В отличие от обычных образовательных материалов, такие инструменты не просто содержат современную научную информацию об имеющихся ФР, а фокусируются на возможных вариантах действий и вероятности положительных и отрицательных последствий того или иного выбора. По данным Кокрейновского обзора, использование подобных инструментов обеспечивает более высокую информированность и более точное восприятие рисков у пациентов, кроме того они, вероятно, играют более активную роль в своем лечении [151]. Особенно важными такие инструменты могут быть для социально незащищенных групп пациентов [152].

4.1. Цели коммуникации врача и пациента

Врачи должны предоставлять пациентам персонализированное изложение рекомендаций с целью облегчения понимания, поддержки изменения образа жизни и приверженности к медикаментозной терапии, но практическая реализация этого сталкивается с различными препятствиями [153]. Способность пациентов к оздоровлению образа жизни зависит от когнитивных и эмоциональных факторов, значимости диагноза или симптомов, социально-экономических факторов, уровня образования и психического здоровья. Осознаваемая предрасположенность к болезни и ожидаемая тяжесть последствий также являются важными составляющими мотивации пациента [154, 155].

4.2. Как улучшить мотивацию?

Полезны коммуникативные стратегии, такие как мотивационное интервью [156]. Консультации могут проводиться с участием члена семьи или друга, особенно для пожилых пациентов. Установление контакта имеет первостепенное значение: перед тем, как поприветствовать пациента, важно закончить или прервать остальные дела, чтобы полностью сосредоточиться на беседе; далее важно внимательно слушать пациента, не забывая поддерживать зрительный контакт; опираться на изложенные пациентом сведения о его личной ситуации, а также активно выявлять его эмоции. В завершение беседы важно достигнуть договоренности о наиболее значимых вещах [157]. Рекомендуется использовать принцип OARS (аббревиатура, означающая «открытые вопросы, подтверждение, рефлексивное слушание и подведение итогов»), который

помогает лучше понять и обобщить то, что наиболее важно для пациента, а также принцип SMART (от «конкретный, измеримый, достижимый, реалистичный, с четкими сроками»), который помогает договориться с пациентом о целях по изменению поведения [154, 158]. При этом необходимо учитывать способности пациента, его возможности (физические, социальные или обусловленные окружением) и мотивацию для изменения поведения [159]. Рекомендуются мультидисциплинарные поведенческие подходы, сочетающие знания и навыки различных специалистов [160]. Из дополнительных коммуникативных стратегий повышения мотивации пациентов рекомендуются такие подходы, как обсуждение дополнительных (не связанных с ССЗ) выигрышей от применения профилактических вмешательств, таких как предотвращение других НИЗ, положительное влияние на здоровье близких пациента, возможные финансовые выгоды, а также обсуждение особенностей профилактики ССЗ в уникальной ситуации конкретного пациента. Некоторые пациенты могут найти дополнительную мотивацию в помощи другим людям в аналогичной ситуации, например, в рамках пациентских организаций, путем адвокации проблемы ССЗ и кардиоваскулярной профилактики в социальных сетях и т.д. [161]. Полезным может оказаться также использование "чек-листов", помогающих ничего не упустить при обсуждении риска [162].

4.3. Коррекция поведенческих факторов риска на индивидуальном уровне

Ключевые положения

- *Коррекция поведенческих ФР должна проводиться у всех лиц с повышенным ССР и наиболее активно у пациентов с высоким ССР и с ССЗ.*
- *Профилактическое консультирование, основанное на когнитивно-поведенческих методах, эффективно в отношении коррекции поведенческих ФР и формирования здорового образа жизни*

Таблица 8

Рекомендации по коррекции поведенческих факторов риска

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Профилактическое консультирование, основанное на когнитивно-поведенческих методах, рекомендуется для оздоровления образа жизни	I	A	[163]
Рекомендуется мультидисциплинарный подход с привлечением специалистов (психолог, диетолог и др.)	I	A	[164]
У пациентов с очень высоким ССР и с ССЗ рекомендуются комплексные	I	A	[165, 166]

профилактические программы, включающие обучение, физические нагрузки, консультирование по стрессу и другим психосоциальным ФР			
---	--	--	--

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска.

Контроль поведенческих ФР должен начинаться как можно раньше (с детского и подросткового возраста) и проводиться у всех лиц с повышенным ССР (Таблица 8). Наиболее активно коррекция поведенческих ФР должна проводиться у пациентов с высоким ССР и с ССЗ. Важнейшая роль в выявлении и контроле поведенческих ФР принадлежит врачам, работающим в системе первичной медико-санитарной помощи — участковым врачам, врачам общей практики, врачам центров здоровья, врачам отделений/кабинетов медицинской профилактики. Исследования свидетельствуют, что пациенты считают врачей надежным источником информации о своем здоровье и хотят получить от них квалифицированную помощь в отказе от вредных привычек и стереотипов поведения.

Изменить сложившийся годами нездоровый образ жизни пациента — сложная задача. Ее решению могут препятствовать индивидуальные особенности пациента, социальная среда и экологические факторы, а также отсутствие должной поддержки со стороны медицинских работников (включая плохой контакт с пациентом, неясные и запутанные советы).

4.3.1. Десять принципов профилактического консультирования

Для того, чтобы помочь пациенту изменить нездоровый образ жизни, необходимо придерживаться следующих принципов профилактического консультирования:

1. Установить хороший контакт с пациентом и добиться согласия на сотрудничество. Позитивное взаимодействие врач-пациент помогает справляться с заболеванием и облегчает переход к здоровому образу жизни. Пациент должен осознать, что усилий только медицинских работников недостаточно для достижения контроля над его заболеванием, необходима его активная позиция. Принятие решений врачом и пациентом в отношении методов лечения, контроля ФР, изменений образа жизни должно быть совместным, желательно при этом вовлечение семьи и ближайшего окружения пациента;

2. Выяснить мнение пациента о причинах его заболевания. Оно может кардинально отличаться от мнения врача. Необходимо расспросить пациента о его

отношении к болезни (внутренняя картина болезни), связанных с ней переживаниях и страхах, обстоятельствах повседневной жизни;

3. Выявить имеющиеся у пациента ФР, оценить ССР и, используя Шкалу SCORE, наглядно показать пациенту степень его ССР, а также возможности ее снижения при достижении контроля каждого ФР;

4. Убедительно разъяснить пациенту связь того или иного ФР (и особенно их сочетания) с развитием ССЗ и их осложнений. Аргументами должны служить не расхожие формулы, вызывающие у пациента раздражение (такие как «никотин – это яд»), а современные научные данные, которые должны быть представлены на понятном пациенту языке. Если пациент не понимает связь между поведенческими ФР и своим заболеванием, добиться изменения образа жизни крайне трудно;

5. Выяснить мотивацию пациента к оздоровлению образа жизни. Если мотивация недостаточная, целесообразна дополнительная индивидуальная беседа. Может быть полезным и групповое профилактическое консультирование;

6. Необходимо составить поэтапный план модификации образа жизни. Например, 1 шаг – отказ от курения (2 месяца), 2 шаг – снижение веса до надлежащего (6 месяцев) и т.д. Поэтапная реализация плана облегчает достижение цели – оздоровление образа жизни в целом. При составлении плана модификации образа жизни необходимо ставить реалистичные задачи. Например, физически неактивным пациентам борьбу с гиподинамией можно начать с расширения двигательного режима в быту (отказ от пользования лифтом и пр.);

7. Если коррекция одного из ФР невозможна по каким-либо причинам, в том числе субъективным, например, пациенту не удается отказаться от курения, необходимо уделить большее внимание контролю других ФР;

8. Необходимо регулярно контролировать процесс модификации образа жизни пациента в ходе последующих визитов к врачу. Небольшие последовательные шаги – ключ к долгосрочному изменению поведения;

9. У пациентов с низкой степенью готовности к изменению образа жизни или неоднократными неудавшимися попытками контроля отдельных ФР (например, контроля курения или употребления алкоголя) целесообразно использовать мультидисциплинарный подход – привлекать к консультированию психологов, психотерапевтов, диетологов, наркологов и др.;

10. Лицам с высоким ССР и пациентам с ССЗ рекомендуется проведение группового профилактического консультирования (например, в Школе здорового питания, Школе по отказу от курения, Школе для больных АГ, Школе для больных СД, Школе для больных ИБС и др). Обучение в Школах обеспечивает эффективную модификацию ФР, улучшение психологического состояния и качества жизни пациентов, а также повышает приверженность к медикаментозному лечению и реабилитации.

Эффективность любых профилактических мероприятий повышается при вовлечении в них семьи пациента. Показано, что члены семьи, особенно супруги, имеют сходные поведенческие привычки. Наличие семейного анамнеза АГ, СД, как правило, бывает тесно связано с поведенческими традициями семьи, в частности, в отношении питания, физической активности (ФА) и пр.

Мужчины среднего возраста, несмотря на наличие явных ФР, редко расположены к коррекции ФР и изменению образа жизни. Как правило, более расположенными к сотрудничеству являются женщины, что целесообразно использовать для убеждения мужчин в необходимости модификации образа жизни и коррекции ФР. Кроме того, следует иметь в виду, что существуют контингенты лиц, у которых проведение профилактических мероприятий затруднительно. Среди них: социально-неблагополучные группы (лица с низким и очень низким доходом, низким уровнем образования); люди, лишенные социальной поддержки (одиноко проживающие люди, потерявшие близких и пр.); люди, находящиеся в состоянии стресса (дома или на работе), психологической дезадаптации и имеющие тревожные и/или депрессивные состояния.

4.3.2. Роль комплексных (мультимодальных) вмешательств

Комбинация знаний и умений различных медицинских работников (врачей, медицинских сестер, психологов, диетологов, реабилитологов и специалистов по спортивной медицине) позволяет проводить мультимодальные поведенческие вмешательства, которые помогают оптимизировать возможности профилактики (класс I, уровень доказательности A) [164, 165, 167].

Мультимодальные поведенческие вмешательства особенно важны для лиц с очень высоким ССР. Они должны включать такие компоненты, как оптимизация питания, физические нагрузки, управление стрессом, например, с помощью обучения релаксации, управление массой тела (МТ), при необходимости, помощь при отказе от курения и консультирование по психологическим ФР (класс I, уровень доказательности A). Подобные программы помогают пациентам справляться с болезнью, улучшают приверженность и

клинические исходы [168, 169]. Как уже говорилось выше, психологические ФР могут быть барьерами для благоприятных поведенческих изменений, поэтому подобные программы нередко включают их выявление и коррекцию.

Существуют доказательства того, что более интенсивные или длительные вмешательства дают более выраженные и устойчивые результаты в отношении и поведенческих изменений, и прогноза пациентов. Следует также иметь в виду, что некоторым подгруппам пациентов – например, лицам с низким социально-экономическим положением, пожилым людям и женщинам – могут быть необходимы специальные программы, учитывающие их специфические обстоятельства и потребности с точки зрения как предоставляемой информации, так и эмоциональной поддержки [164, 170, 171].

5. Курение

Ключевые положения

- *Доказано, что отказ от курения является самой эффективной малозатратной стратегией профилактики ИМ (в том числе повторных) и смерти*
- *Существуют эффективные подходы к отказу от курения. Среди них: краткое консультирование по отказу от курения, использование никотинзаместительной терапии, варениклина, цитизина, психотерапии*

Потребление табака – один из ведущих предотвратимых ФР НИЗ, обуславливающих 87% смертности населения в России [172]. Курение – вторая, после повышенного систолического АД (САД), причина преждевременной смертности и инвалидности во всем мире [173]. Согласно отчета ВОЗ о глобальной табачной эпидемии, около 7 миллионов смертей ежегодно происходит от болезней, связанных с потреблением табака [174]. Ожидаемая продолжительность жизни курильщиков на 20 лет меньше, чем у некурящих [31].

Распространенность курения среди взрослого населения России остается высокой, несмотря на наметившиеся тенденции к снижению за последние годы и, по данным 2021 г. составляет 21%: 37,4% среди мужчин и 10,1% женщин [175]. Распространенность курения высока и среди больных с ССЗ: 15-25% среди больных АГ и ИБС, в том числе перенесших вмешательства по реваскуляризации миокарда [176].

Курение вносит существенный вклад в развитие и прогрессирование ССЗ, включая ИБС, ишемический инсульт (ИИ) и ЗПА [177]. У курящих пациентов риск развития острого ИМ и цереброваскулярных заболеваний выше более чем в 2 раза, риск ХСН – в 5 раз, риск

смерти от этих болезней – в 2-4 раза. Риск развития и смерти от ССЗ повышается с увеличением интенсивности курения и существенно снижается при отказе от курения в возрасте до 45 лет [178]. У курильщиков моложе 50 лет риск ССЗ в 5 раз выше, чем у некурящих [32]. Женщины более чувствительны к воздействию табачного дыма [33]. Риск преждевременной смерти от ИБС среди курящих мужчин в возрасте 40-59 лет и женщин в возрасте 30-69 лет в 3 раза выше по сравнению с некурящими [179].

Взаимосвязь курения и ССЗ обусловлена множеством взаимозависимых патофизиологических механизмов, включая гемодинамические и вегетативные изменения, окислительный стресс, воспаление, эндотелиальную дисфункцию, тромбоз и гиперлипидемию, способствующих повышению жесткости артериальной стенки и образованию атеросклеротических бляшек [180-182]. Эти же механизмы лежат в основе повреждающего воздействия аэрозолей электронных сигарет (ЭС) и продуктов нагревания табака [183]. При определенных фенотипах ССЗ, курение табака может способствовать раннему развитию атеросклероза у подростков и молодых людей, повышенному риску острого ИМ, инсульта, ЗПА, аневризмы аорты и внезапной смерти [184].

По данным более чем 1 миллиона наблюдений установлено, что генетическая приверженность к курению связана с повышенным риском развития АССЗ, при этом наиболее выраженная ассоциация, независимая от других ФР, установлена для ЗПА [185].

Нет «безопасных» доз потребления табака. Результаты крупного метаанализа показали, что при курении даже одной сигареты в день риск развития ИБС повышается у мужчин на 48%, у женщин – на 57%, а риск развития мозгового инсульта (МИ) – на 25% и на 31%, соответственно [186]. Курение меньшего количества сигарет в день, но в течение более продолжительного времени более опасно, чем более интенсивное курение за более короткий период времени [187].

Опасно не только активное, но и пассивное курение. Некоторые компоненты вторичного и третичного табачного дыма оказывают выраженное токсическое воздействие: даже небольшой, 30-минутный период пассивного вдыхания табачного дыма оказывает пагубное влияние на функцию эндотелия и повышает риск острых коронарных событий и госпитализаций [188]. Показана связь между пассивным курением и риском МИ: увеличение риска на 20-30% с вероятной доза-эффект зависимостью [189].

Курение опасно в любой форме, включая потребление бездымного табака [34] и новых форм потребления никотина и табака, коими являются ЭС, вейпы и продукты нагревания табака, в том числе с точки зрения риска развития ССЗ [183, 190, 191].

5.1. Отказ от курения

Отказ от курения – самый затратно-эффективный подход в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Отказ от курения обеспечивает снижение риска ИБС, острых и повторных ИМ, МИ, других НИЗ. Эта мера приводит к существенному увеличению продолжительности жизни пациентов [192-195]. Прекращение курения уже на первом году после отказа способствует снижению риска смерти от ССЗ на 50%, в то время как пожизненный прием гипотензивных или гиполипидемических препаратов – только на 25-35% и 25-42%, соответственно [195]. Прекращение курения после перенесенного ИМ – самая эффективная профилактическая мера для благоприятного прогноза заболевания: выживаемость на 64% выше, чем у продолжавших курить (95% доверительный интервал (ДИ) 0,58-0,71) [196]. Риск смерти от ИМ начинает быстро сокращаться после отказа от курения: риск повторного инфаркта снижается уже в течение первых 6 месяцев [197]. Прекращение курения в течение трех недель после тромболитической терапии, ЧКВ или АКШ приравнивает риск повторного инфаркта к риску никогда не куривших [198].

В отдельных случаях прекращение курения может сопровождаться некоторым увеличением веса – в пределах 5 кг, но это не должно стать препятствием для отказа от курения, польза от которого во многом превышает потенциальные риски, связанные с набором веса при прекращении курения [199].

Вмешательства по отказу от курения

Курение – комплексная проблема, сочетающая психическую, физическую зависимость и поведенческие расстройства, поэтому и вмешательства по отказу от курения должны сочетать поведенческую поддержку и лечение табачной зависимости (Таблица 9).

Таблица 9

Рекомендации по вмешательствам, направленным на прекращение курения [102]

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Необходим отказ от курения, поскольку курение является значимым и независимым ФР АССЗ	I	A	[193, 194]
Курильщикам рекомендуется лечение табачной зависимости в сочетании с наблюдением и поддержкой. В качестве фармакотерапии	IIa	A	[200-204]

рекомендуются* никотинзаместительная терапия, варениклин, изолированно или в сочетании			
Отказ от курения рекомендуется независимо от набора веса, так как прибавление в весе не снижает эффективности отказа от курения в отношении ССЗ	I	B	[199]

Сокращения: НЗТ - никотинзаместительная терапия, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Примечание: * Приведены только препараты, зарегистрированные в РФ в качестве средств для отказа от курения

Организация помощи курящим пациентам осуществляется в соответствии с Приказом Минздрава России от 26 февраля 2021г. №140н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по прекращению потребления табака или никотинсодержащей продукции, лечению табачной (никотиновой) зависимости, последствий потребления табака или никотинсодержащей продукции [205].

Очень краткое консультирование

Если врач ограничен во времени, рекомендуется предоставить пациенту **очень краткое консультирование (очень краткий совет)** [102] (Таблица 10). Занимает примерно 5 минут, заключается в установлении факта курения, аргументированном совете отказаться от курения с указанием конкретных преимуществ для здоровья конкретного пациента и возможностей это сделать, и предложении помощи по отказу от курения: для желающих бросить курить – это согласование конкретного плана действий и последующих визитов (Таблица 10).

Таблица 10

Очень краткое консультирование по отказу от курения (ЗС)

«Очень краткий совет» по отказу от курения – 30-секундное вмешательство, при котором врач выявляет курильщика, дает советы как бросить курить и поддерживает при последующих попытках отказа от курения	
Спросить	курит пациент или нет и зафиксировать факт курения
Советовать	отказаться от курения
Содействовать	предложением помощи по отказу от курения

Краткое консультирование по отказу от курения проводится по схеме 5 «С»: спросить, советовать, сверить, содействовать, составить расписание последующих визитов (Таблица 11).

Краткое консультирование по отказу от курения (5С) [206]

«Краткий совет» по отказу курению – 5-минутное вмешательство, при котором выявляется факт курения, рекомендуется отказаться от курения и предлагается помощь по отказу от курения с последующей поддержкой	
Спросить	<p>курит ли пациент/потребляет ЭС, и, если да: сколько выкуривает сигарет в день (10 или меньше – 0 баллов; 11-20 – 1 балл; 21-30 – 2 балла; 31 и больше – 3 балла) и когда выкуривает первую сигарету утром (позже, чем через 60 минут – 0 баллов; 31-60 минут – 1 балл; 6-30 минут – 2 балла; в течении 5 минут – 3 балла).</p> <p>Сумма баллов определяет индекс интенсивности курения (ИИК*), указывающий на степень никотиновой зависимости: (0-1) низкая зависимость; (2-4) средняя зависимость; (5-6) высокая зависимость</p>
Советовать	как лучше бросить курить и почему это важно для конкретного пациента
Сверить	готовность отказаться от курения с помощью линейки, предложив оценить свою готовность по шкале от 0-10
Содействовать	<p>предложением помощи по отказу от курения:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Курящим, с готовностью отказаться от курения 0-3 баллов по линейке, предоставить листовку/ буклет с контактами и предложить обратиться/направить в кабинет медицинской помощи по отказу от курения, отделение/кабинет медицинской профилактики, центр здоровья; – Курящим, с готовностью отказаться от курения 4-10 баллов, предложить поддержку в виде консультирования и фармакотерапию табачной зависимости (при ИИК* 2 и выше) тем, кто готов назначить дату отказа и начать терапию или направить в кабинет медицинской помощи по отказу от курения, отделение/кабинет медицинской профилактики, центр здоровья для повышения мотивации и фармакотерапии (при ИИК 2 и выше) тех, кто еще не совсем готов к полному отказу от курения
Составить расписание	Назначить дату следующего приема. Для курильщиков с низкой готовностью отказаться от курения оставить дату открытой

* Индекс интенсивности курения [207]

Очень краткое и краткое консультирование по поводу курения/употребления никотинсодержащих продуктов, например, ЭС должно предоставляться медработником на всех этапах оказания медицинской помощи: доврачебном, врачебном, этапе специализированной помощи, в учреждениях стационарной помощи и в санаторно-курортных учреждениях, как часть лечения и/или профилактики профильного заболевания.

Если специалист готов расширить консультацию по отказу от курения в рамках лечения профильного заболевания до примерно 20 минут: (5С+), компонент краткого консультирования «Содействие» может быть расширен за пределы 5 минут:

– у пациентов, не совсем уверенных в своей готовности отказаться от курения, рекомендуется обсуждение важных для пациентов аргументов за и против курения и отказа от курения (мотивационное консультирование);

– у пациентов, готовых отказаться от курения рекомендуется назначение фармакотерапии и обсуждение стратегий отказа от курения (стратегическое консультирование) [208].

Консультативная помощь, направленная на отказ от курения в объеме Кратких вмешательств (3С/5С/5С+стратегическое/мотивационное консультирование) должна быть предоставлена всем курящим пациентам терапевтом или иным специалистом в рамках лечения профильного заболевания

Мотивационное консультирование для пациентов, не совсем готовых бросить курить, направлено не на немедленный отказ от курения, а повышение мотивации и степени готовности пациентов к отказу от курения, на выявление и преодоление амбивалентного отношения пациента к собственной привычке курения, пересмотр своих ценностей и приоритетов, преодоление неуверенности в своих силах отказаться от курения. Мотивационное консультирование проводится по принципу 5 «П»: выявление причин, последствий курения, преимуществ, препятствий для отказа от курения и повторение попыток отказаться от курения (Таблица 12) [205].

Таблица 12

Мотивационное консультирование по отказу от курения

Мотивационное консультирование по отказу от курения - 5 П - вмешательство, направленное на повышение мотивации и степени готовности курильщика к отказу от курения	
Причины курения и отказа от курения	Почему пациент курит, что нравится в табаке/курении: обсудить самые значимые для него причины курения и значимые для него причины отказа от курения
Последствия курения	Что пациент знает о последствиях курения: обсудить наиболее значимые для него последствия. Как аргумент можно использовать данные истории болезни пациента
Преимущества отказа	Что пациент получит, бросив курить: обсудить наиболее значимые для пациента преимущества отказа от курения. Как аргумент можно использовать данные истории болезни пациента

Препятствия для отказа	Что мешает бросить курить: обсудить с пациентом все значимые для него препятствия для отказа от курения
Повтор попыток	Предложить пациенту взвесить все «за» и «против» и предложить повторно оценить готовность к отказу от курения

Стратегическое консультирование для пациентов, готовых отказаться от курения – это профессиональная поддержка, направленная на помощь мотивированным пациентам, поиск наилучшего решения для прекращения курения, преодоления возникающих на пути отказа от курения преград, подбора наиболее подходящей фармакотерапии по отказу от курения и преодоления симптомов отмены при их возникновении в процессе лечения (Таблица 13).

Таблица 13

Стратегическое консультирование по отказу от курения [206]

Стратегическое консультирование по отказу от курения – вмешательство, направленное на отказ от курения и лечение табачной зависимости для пациентов, готовых отказаться от курения	
Визит первый до даты отказа от курения	<p>Убедится в готовности пациента отказаться от курения</p> <p>Уточнить степень никотиновой зависимости</p> <p>Обсудить варианты фармакотерапии</p> <p>Назначить дату отказа</p> <p>Назначить выбранный препарат на 2 недели</p> <p>Обсудить возможные побочные действия препарата, симптомы отмены и как их побороть</p> <p>Дать советы по питанию, режиму отдыха и досуга, социальной поддержке</p> <p>Обсудить опасность потребления ЭС в качестве средства для отказа от курения и/или альтернативы курению табака</p> <p>Обсудить, как избежать срывов</p> <p>Назначить следующий визит через 2 недели, при необходимости оставить возможность контакта по телефону</p>
Визит второй в день отказа	<p>Обсудить как проходит лечение, скорректировать при необходимости</p> <p>Обсудить, есть ли побочные действия препарата и как справляться</p> <p>Обсудить, какие возникают симптомы отмены и как с ними справляться</p> <p>Обсудить возможные трудности и как избежать срывов</p> <p>Обсудить возможность социальной поддержки</p> <p>Обсудить возможные «опасные» ситуации в ближайшее время</p> <p>Назначить лечение до следующего визита и день следующего приема</p>
Серия визитов в течение 12 недель	<p>Обсудить лечение и успехи в воздержании от курения</p> <p>Скорректировать лечение при необходимости</p> <p>Похвалить за достижения и предупредить как избежать срыва</p>

	Назначить лечение до следующего визита и следующий прием Продолжать наблюдения 8-12 недель Если все хорошо, можно консультировать по телефону
Финальный визит	Поздравить пациента с успехом в отказе от курения Обсудить тактику предупреждения срывов Предложить поддержку при необходимости Напомнить про необходимость избегать воздействия вторичного табачного дыма и ЭС и потребления ЭС Пожелать удачи

Примечание: ЭС –электронные сигареты

Алгоритм консультирования курящего пациента представлен на Рис. 7 [206, 207].



Рис. 7. Схема консультирования курящего пациента

Сокращения: ОМП – отделение медицинской профилактики, КМП – кабинет медицинской профилактики, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Эффективность краткого и углубленного консультирования по отказу от курения

Проведенные ранее исследования показывают, что применение только краткого консультирования способно обеспечить отказ от курения у 3% пациентов [209], применение углубленного индивидуального консультирования в 1,5 раза эффективнее по сравнению с кратким консультированием [210]. Более интенсивная поддержка увеличивает вероятность отказа от курения [211]. Сочетание консультативной поддержки с фармакотерапией более эффективно с точки зрения увеличения вероятности отказа от курения, по сравнению с кратким советом или обычным приемом специалиста [212]. Оказание консультативной поддержки лично или по телефону лицам, принимающим

фармакотерапию от табачной зависимости, имеет весьма важное значение: увеличение количества сеансов и (или) интенсивности консультирования может повысить вероятность отказа от курения у этих пациентов от 10 до 15%, как показывают обобщенные результаты 45 исследований [213].

Фармакотерапия табачной зависимости

Лекарственные препараты для лечения табачной зависимости, обладающие доказательной базой, включают никотинзаместительную терапию (НЗТ), варениклин, цитизин и бупропион (последний в России не зарегистрирован как препарат для лечения табачной зависимости) [200, 214].

Препараты НЗТ в России представлены в форме трансдермальных никотиновых пластырей, жевательной резинки, подъязычных таблеток и ротового спрея. Все формы эффективны для лечения табачной зависимости. НЗТ удваивает шансы курящих в успешном преодолении курения [215]. Комбинирование разных лекарственных форм НЗТ: например, препаратов медленного и длительного действия (пластыри) с препаратами быстрого и короткого действия (жевательные резинка или таблетки) может увеличить вероятность отказа от курения от 2 до 3 раз по сравнению с теми, кто не получал лекарственной терапии [216], комбинация разных форм НЗТ — более эффективна, чем НЗТ в моноформе [201]. Применение НЗТ не сопровождается побочными эффектами у пациентов с АССЗ [202], но доказательства эффективности НЗТ не во всех исследованиях убедительны [203].

Варениклин — частичный агонист и антагонист никотиновых рецепторов. Увеличивает вероятность успешного отказа от курения в 2-3 раза в течение года [204]. Варениклин в 3 раза более эффективен в сравнении с плацебо, более эффективен по сравнению с НЗТ в моноформе и бупропионом, но имеет одинаковую эффективность по сравнению с комбинацией разных форм НЗТ [216].

Варениклин, бупропион и НЗТ не повышают риск серьезных сердечно-сосудистых побочных эффектов во время или после лечения [217].

Цитизин — частичный агонист с высокой связывающей способностью к альфа-4 бета-2 никотиновым ацетилхолиновым рецепторам [218, 219]. Первый зарегистрированный препарат для лечения табачной зависимости, более экономичен, по сравнению с варениклином. У курильщиков 15 и более сигарет в день, цитизин увеличивает уровень 6-12 месячного продолжительного воздержания от табака на 6% пункта по сравнению с плацебо [218]. По данным метаанализа эффективность цитизина сравнима с другими

фармакологическими препаратами, правда, с большими побочными желудочно-кишечными явлениями [220].

Ориентировочные месячные курсовые дозы препаратов представлены в Таблице 14.

Таблица 14

**Рекомендуемые дневные и курсовые (месячные) дозы препаратов для лечения
никотиновой зависимости**

АТХ группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	Ориентировочные дневные дозы	Эквивалентные курсовые дозы
Никотинзаместительная терапия	Никотиновый пластырь (5мг, 10 мг, 15 мг, в саше)	1-2 раза/сут.	20-30 мг	600-900 мг
	Жевательная резинка (2мг, 4 мг в подушечке)	5-10 раз/сут.	20-30 мг	600-900 мг
	Ингалятор (10 мг в картридже)	2-5 раз/сут.	20-30 мг	600-900 мг
Антиникотиновый препарат	Варениклин таблетки (0,5 мг и 1,0 мг)	1-2 раза/сут. (по схеме)	1-2 мг	80-120 мг
	Цитизин (1,5 мг)	1-6 раз/сут. (по схеме)	1,5-3 мг	

Сокращение: АТХ группа — анатомо-терапевтическо-химическая классификация.

Электронные сигареты

Несмотря на то, что ЭС и электронные системы нагревания табака позиционируются производителями как возможные средства для отказа от курения, нет убедительных данных, что они могут использоваться в этом качестве, в силу их свойства вызывать и поддерживать стойкую никотиновую зависимость. Исследования в этой области, сравнивающие ЭС с НЗТ, недоказательны [221, 222]. Они показали, что тот небольшой процент курящих, кому и удавалось отказаться от курения с помощью ЭС, в дальнейшем от них не отказывались и становились потребителями ЭС. Те, кому не удавалось отказаться от табака, в большинстве своем становились «двойными» курильщиками. Потребление ЭС небезопасно для сердечно-сосудистой системы [223] и легких: приводит к нарастанию симптомов хронического бронхита, более частым обострениям и более стремительному снижению функции легких и не приводит к отказу от курения, как показали исследования

[224]. ЭС опасны с точки зрения приобщения детей к процессу курения [225, 226], поэтому их использование с целью отказа от курения не представляется целесообразным.

5.2. Вмешательства на популяционном уровне

Основной популяционной мерой профилактики потребления табака, и связанных с ним ССЗ и других НИЗ – является законодательное регулирование табака и иных никотинсодержащих продуктов. Потребление табака в России, также как его производство, оборот и продажи регулируется Федеральным законом «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма, последствий потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции» от 23.02.2013 N15-ФЗ» [227] в последней редакции, в связи с принятием Федерального закона от 31.07.2020 N303-ФЗ [228], приравнивающего все никотинсодержащие продукты (ЭС, вейпы, продукты нагревания табака) к обычной табачной продукции по нормативному регулированию. Закон направлен на реализацию задач Концепции «осуществления государственной политики противодействия потреблению табака и иных никотинсодержащих продуктов до 2035 года и дальнейшую перспективу» и выполнение Плана мероприятий Концепции от 30.04. 2021г. N1151-р, который обозначил пакет программных действий, направленных на реализацию новой антитабачной Концепции в РФ [229]. Закон представляет комплекс мер, направленных на снижение спроса на табачную продукцию и сокращение предложений табака, в соответствии с положениями Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе с табаком, включая основные затратно-эффективные меры MPOWER. Эти меры включают:

- *Запрет курения на отдельных территориях, в помещениях и на объектах*, направленный на охрану здоровья населения от воздействия окружающего табачного дыма;
- *Организацию и оказание гражданам медицинской помощи*, направленной на прекращение потребления табака, лечение табачной зависимости и последствий потребления табака;
- Регулирование состава и раскрытия состава табачных изделий, установление требований к упаковке и маркировке, размещение текстовых и графических предупреждений о вреде табака на пачках сигарет;

- *Просвещение населения и информирование о вреде потребления табака и вредном воздействии окружающего табачного дыма, целесообразности отказаться от курения;*
- *Запрет рекламы и стимулирования продажи табака, спонсорства табака;*
- *Ценовые и налоговые меры, направленные на сокращение спроса на табачные изделия, снижение доступности табачной продукции.*

Обязательны такие меры, как ограничение торговли табачными изделиями, запрет продажи табачных изделий несовершеннолетним и несовершеннолетними.

Эти меры в комплексе и по-отдельности могут повлиять на динамику распространенности потребления табака, а также на снижение заболеваемости и смертности от болезней, связанных с курением, в частности АССЗ [230-232]. Доказана эффективность реализации законодательных мер по снижению распространенности курения [233] в отношении снижения госпитализаций (по поводу ИМ на 3,5%, стенокардии на 16,6%) и смертности от острых коронарных состояний в России [234, 235]. При этом чем полнее реализация антитабачных законодательных мер в субъектах РФ, тем более выражено снижение распространенности курения в этих субъектах. Из отдельных мер антитабачной политики наиболее значимый вклад в снижение распространенности курения вносят: реализация налогово-ценовых мер ($\beta=-0,485$; $p=0,011$), информационной политики ($\beta=-2,388$; $p=0,008$) и оказания медицинской помощи по отказу от курения ($\beta=-0,897$; $p=0,097$) [233].

6. Питание

Ключевые положения

- *Здоровое питание – это питание, которое отвечает требованиям безопасности и создает условия для физического и интеллектуального развития, жизнедеятельности человека и будущих поколений [236, 237];*
- *Соблюдение принципов здорового питания способствует снижению риска ССЗ, профилактике НИЗ, укреплению здоровья и достижению активного долголетия;*
- *В целях профилактики ССЗ и других наиболее распространенных НИЗ, связанных с питанием, рекомендуется снижать потребление критически значимых неблагоприятных для здоровья пищевых веществ (пищевой соли, добавленных сахаров, насыщенных жиров, трансизомерных жирных кислот) [238];*
- *Энергетическая ценность, макро- и микронутриентный состав индивидуального рациона зависят от индивидуальных особенностей человека (возраст, пол, образ жизни и уровень физической активности).*

Другие характеристики рациона, например, набор пищевых продуктов и блюд, могут зависеть от пищевых предпочтений, доступности пищевых продуктов, культурных особенностей, традиций, обычаев.

Таблица 15

Рекомендации по питанию и потреблению алкоголя

Рекомендация	Класс^a	Уровень^b	Ссылки^c
Здоровое питание рекомендуется всем и является основой профилактики ССЗ	I	A	[239, 240]
Рекомендуется использование средиземноморского типа питания или его аналогов для снижения риска ССЗ	I	A	[241, 242]
Рекомендуется замена насыщенных жиров на ненасыщенные с целью снижения риска ССЗ	I	A	[243-247]
Рекомендуется ограничение употребления пищевой соли для снижения АД и риска ССЗ	I	A	[248]
Рекомендуется потребление большего количества растительной пищи, богатой клетчаткой, включая цельнозерновые продукты и крупы, фрукты, овощи, бобовые и орехи	I	B	[249, 250]
Рекомендуется потребление рыбы, преимущественно жирных сортов, как минимум, 1 раз в неделю и ограничение потребления (переработанного) мяса	I	B	[94, 251-253]
Рекомендуется ограничить потребление простых углеводов, в особенности сахаросодержащих напитков, потребление простых углеводов не должно превышать 10% от суточной калорийности рациона	I	B	[254, 255]
Рекомендуется ограничить потребление алкоголя, доза алкоголя не должна превышать 100 г в неделю*	I	B	[256-258]

Примечание: * Прием алкоголя для профилактики ССЗ не рекомендуется

Питание влияет на риск ССЗ преимущественно опосредованно через ФР ССЗ, такие как повышение уровней атерогенных липидов, АД, массы тела и СД [239, 240]. В Таблице 16 приведены характеристики здорового питания.

Таблица 16

Характеристики здорового питания

Рекомендуется преимущественно пища растительного, а не животного происхождения
Насыщенные жирные кислоты должны составлять <10% суточной энергетической ценности рациона, они заменяются на ПЖК, МЖК и сложные углеводы цельнозерновых продуктов и круп
По возможности следует свести к минимуму потребление транс-изомеров жирных кислот, полностью исключив их поступление из переработанных пищевых продуктов

(пищевых продуктов промышленного происхождения)
<5 г пищевой соли в день
30-45 г пищевых волокон в день, предпочтительно из цельнозерновых продуктов и круп
≥200 г фруктов в день (≥2-3 порции)
≥200 г овощей в день (≥2-3 порций)
Рекомендуется снизить потребление красного мяса до 350-500 г в неделю, в особенности потребление переработанного мяса
Рекомендуется употреблять рыбу 1–2 раза в неделю, особенно жирную
30 г несоленых орехов в день
Не рекомендуется употреблять алкоголь для профилактики ССЗ. Тем, кто употребляет алкоголь, рекомендуется снизить его потребление. При употреблении алкогольных напитков доза не должна превышать 100 г в пересчете на этиловый спирт в неделю. Безопасных доз алкоголя не существует.
Не рекомендуется употреблять сахаросодержащие напитки, безалкогольные сладкие напитки и фруктовые соки

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ПЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, МЖК — мононенасыщенные жирные кислоты

Жирные кислоты

При снижении потребления насыщенных жирных кислот (НЖК) и их замене на полезные макронутриенты риск ИБС снижается. Такой же эффект наблюдается при замене в рационе мясных и молочных продуктов [245, 94]. При изокалорийной замене пищевых насыщенных жиров на полиненасыщенные жирные кислоты (ПЖК), мононенасыщенные жирные кислоты (МЖК) и, в меньшей степени, на сложные углеводы из цельнозерновых продуктов и круп наблюдается уменьшение риска ИБС (на 25%, 15% и 9%, соответственно) [246, 247].

Снижение потребления НЖК до уровня менее 10% от суточной энергетической ценности рациона способствует снижению ССР [243]. Однако снижение уровня ХС ЛНП при замене в рационе насыщенных на полиненасыщенные жиры у людей с ожирением может быть менее выраженным (на 5,3%), чем у людей с нормальной массой тела (на 9,7%) [259].

Транс-изомеры жирных кислот (ТИ ЖК) наиболее атерогенны. Они негативно влияют на уровни липидов: повышают уровни ОХ, ХС ЛНП и снижают уровни ХС ЛВП, являются факторами ожирения, СД, воспалительных процессов в организме и болезни Альцгеймера [260, 21]. В среднем, увеличение потребления ТИ ЖК на 2% от суточной энергетической ценности рациона приводит к повышению риска ИБС на 23% [261]. ТИ ЖК присутствуют в основном в продуктах, содержащих промышленно переработанные, гидрогенизированные масла (твердые сорта маргарина, чипсы, кексы, бисквиты и др.). Потребление ТИ ЖК не должно превышать 1% от суточной энергетической ценности рациона [238]. Соблюдение

рекомендаций по сокращению потребления насыщенных жиров сопровождается уменьшением потребления холестерина с пищей.

НЖК содержатся в основном в животных жирах, пальмовом и кокосовом маслах, ненасыщенные ЖК – в растительных маслах: МЖК – в оливковом, рапсовом и соевом маслах, а ПЖК – в кукурузном, подсолнечном и льняном маслах. В зависимости от конформационной структуры молекулы и места нахождения двойной связи ПЖК подразделяются на два основных семейства – омега-3 и омега-6. Важнейшие не синтезируемые организмом ПЖК – это α -линоленовая (омега-3), линолевая и арахидоновая (омега-6) кислоты. Омега-3 жирные кислоты: эйкозапентаеновая и докозагексаеновая содержатся в рыбьем жире и жирной рыбе, α -линоленовая в льняном масле. ПЖК являются эссенциальными нутриентами, для баланса гормональных, обменных и клеточных процессов необходимо одновременное поступление в организм ПЖК обоого типа в определенном соотношении. Физиологическая потребность для взрослых составляет 5-8 % от калорийности суточного рациона для омега-6 и 1-2% – для омега-3. Оптимальное соотношение в суточном рационе омега-6:омега-3 жирных кислот должно составлять 5-10:1. Высокое потребление ПЖК, особенно омега-3, улучшает функциональное состояние оболочек клеток и их субклеточных структур, способствует меньшей агрегации тромбоцитов, большей пластичности эритроцитов и миграционной способности лейкоцитов, высокой инсулиночувствительности печеночных и мышечных клеток, лучшему восприятию импульсов кардиомиоцитами. В этой связи омега-3 ЖК обладают антитромботическим, гиполипидемическим, антиаритмогенным и противовоспалительным действием [21].

Рекомендуется 1-2 раза в неделю потреблять рыбу, желательны жирных сортов.

В клинических и эпидемиологических исследованиях установлено, что соблюдение средиземноморского типа питания с большим содержанием МЖК (оливковое масло), омега-3 ЖК (морские продукты), овощей и фруктов способствует снижению уровня ХС, показателей коагуляции крови (фактора VII и ингибитора активатора плазминогена тип 1), а также ССР и показателей смертности [21, 241, 262, 263].

Натрий, калий, витамины

Сокращение потребления натрия может способствовать снижению САД в среднем на 5,8 мм рт. ст. у пациентов с АГ и на 1,9 мм рт.ст. у пациентов с нормальным АД [248].

При изучении диеты DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) показана дозозависимая взаимосвязь между сокращением потребления пищевой соли и снижением

уровня АД [264]. По данным метаанализа, сокращение потребления пищевой соли на 2,5 г/сут. привело к снижению риска атеросклеротических ССО на 20% (ОР 0,8) [248]. Ведутся споры вокруг того, что кривая зависимости между низким потреблением соли и частотой АССЗ может иметь U- или J-образную форму [265]. Наличие сопутствующих заболеваний и недостаточности питания (недоедания) могут являться причинами как низкого потребления пищи и пищевой соли, так и повышения частоты АССЗ [248, 266, 267]. В целом данные свидетельствуют о целесообразности снижения потребления пищевой соли для профилактики ИБС и инсульта. Обсуждается возможность замены пищевой соли на пищевую соль с пониженным содержанием натрия (в том числе, содержащую калий и магний) с целью снижения АД, а также с целью снижения сердечно-сосудистых катастроф в популяции высокого риска [268-270].

В большинстве западных стран потребление пищевой соли высокое (около 9-10 г/сут.), так же как и в РФ (около 8-11 г/сут.) [271], тогда как рекомендуемый максимальный уровень не превышает 5 г/сут., а оптимальный – 3 г/сут. Уменьшение потребления соли может быть достигнуто как за счет выбора пищевых продуктов и блюд при формировании рациона (например, за счет сокращения потребления переработанных пищевых продуктов, готовых блюд и полуфабрикатов), так и за счет изменения рецептуры пищевых продуктов и блюд со снижением содержания в них пищевой соли и натрия. Пациентам следует рекомендовать не досаливать пищу при ее приготовлении и в процессе еды.

Сахар и сладкие напитки

Регулярное употребление сладких напитков (две порции в день по сравнению с одной порцией в месяц) ассоциировано с повышением риска ИБС на 35% у женщин (Nurses' Health Study), тогда как напитки, содержащие заменители сахара, не влияют на частоту ИБС. В когорте EPIC (Европейское проспективное исследование рака и питания) потребление как сахаросодержащих, так и искусственно подслащенных безалкогольных напитков было связано с повышением общей смертности, при этом последние были также связаны с повышением частоты ССЗ [254]. Согласно рекомендациям ВОЗ, потребление углеводов (моно- и дисахаридов) не должно превышать 10% суточной энергетической ценности рациона, включая добавленные сахара и сахара, имеющиеся во фруктах и фруктовых соках [255]. Избыток простых углеводов (простых сахаров) повышает калорийность рациона, что чревато накоплением избыточного жира, тем более, что раздражая β -клетки поджелудочной железы, сахара стимулируют выработку инсулина, который не только повышает аппетит, но и способствует превращению сахаров в жиры и их накоплению.

Простые углеводы имеют высокий гликемический индекс (показатель влияния продуктов питания после их употребления на уровень глюкозы в крови). Существенное потребление углеводов с высоким GI (≥ 50) вызывает повышение уровня триглицеридов (ТГ) и снижение ХС ЛВП, а также является ФР ожирения, СД и ИБС [21, 272].

Пищевые волокна. Овощи, фрукты, бобовые

Метаанализ исследований, проведенных в 8 странах Европы (EPIC-Heart study), показал, что дополнительный прием каждой порции фруктов (77 грамм) и овощей (80 грамм) в день снижал риск ИБС на 4% и МИ на 5% [273], в то же время не наблюдалось дальнейшего снижения общей смертности при приеме более 5 порций овощей и фруктов в день [274]. В другом метаанализе установлено уменьшение риска инсульта на 11% при употреблении 3-5 порций фруктов и овощей в день и на 26% при употреблении более чем 5 порций (по сравнению с употреблением менее 3 порций) [275, 276]. Одна порция зернобобовых в день уменьшает уровень ХС ЛНП (на 0,2 ммоль/л) и снижает риск ИБС [277, 278].

В овощах и фруктах содержатся витамины группы В, С и минералы: магний, калий и кальций, влияющие на обмен веществ и сосудистую стенку, а также станола и стеролы, которые конкурируют с ХС в процессе всасывания из кишечника. Рекомендуемая суточная норма станолов и стеролов 300 мг, со специализированными пищевыми продуктами – до 2 г. Овощи и фрукты являются основными поставщиками растительных пищевых волокон: до 2 г на 100 г продукта, в ягодах чуть больше – 3-5 г на 100 г продукта, в сухофруктах – 5-7 г на 100 г продукта. Особенно много пищевых волокон, как растворимых, так и нерастворимых, в бобовых, например, фасоли (10 г на 100 г продукта) [279, 280]. Растворимые пищевые волокна (пектин, камедь) тормозят всасывание и выводят из организма ХС и токсические вещества. А нерастворимая клетчатка (целлюлоза, гемицеллюлоза), содержащаяся в отрубях, снижает постпрандиальную гипергликемию. Пищевые волокна поступают и из зерновых продуктов – хлеба и каш [21, 281, 282].

Каждое увеличение потребления пищевых волокон на 7 г/сут. приводит к снижению риска ИБС на 9% (отношение рисков (ОР) 0,91) [283]. Увеличение потребления пищевых волокон на 10 г в день связано с уменьшением риска МИ на 16% (ОР 0,84) и риска СД 2 типа на 6% (ОР 0,94) [284, 285]. Высокий уровень потребления пищевых волокон может способствовать уменьшению постпрандиальной гипергликемии после приема пищи с высоким содержанием углеводов, а также к снижению уровня ТГ [285].

Потребление калия, например, в составе фруктов и овощей, благоприятно влияет на уровни АД и снижает риск инсульта (ОР 0,76) [286].

В обсервационных исследованиях показано, что риск АССЗ снижается при приеме витаминов А и Е. Однако интервенционные исследования не подтвердили эти данные. Кроме того, по результатам клинических исследований назначение витаминов группы В (В6, фолиевая кислота и В12), С и D не оказывало положительного влияния [287, 288].

За счет содержания пищевых волокон в виде нерастворимой целлюлозы и гемицеллюлозы цельнозерновые продукты обладают низким гликемическим индексом и не повышают резко уровень сахара крови. Пищевые волокна (особенно водорастворимые β -глюканы овса и ячменя) уменьшают всасывание ХС, кроме того за счет усиления моторики желудочно-кишечного тракта и желчегонного эффекта, они способствуют выведению холестерина из организма. Цельнозерновые продукты являются источником необходимых организму растительных белков, а также сложных углеводов за счет содержащегося в них крахмала. Богатые витаминами клеточные оболочки цельных зерен снабжают организм витаминами группы В, которые играют важную роль в обменных процессах и функционировании сердечно-сосудистой и нервной систем [21].

Алкоголь

Не рекомендуется употреблять алкогольные напитки для профилактики ССЗ. Безопасных доз алкоголя не существует. Употребляющим алкоголь людям, рекомендуется снизить его потребление.

Потребление спиртных напитков не должно превышать 100 г в пересчете на этиловый спирт в неделю. Этот уровень одинаков для мужчин и для женщин [256]. Употребление алкоголя в дозах, превышающих этот уровень, сопровождается сокращением продолжительности жизни.

Пересчет этилового спирта в количество порций алкогольных напитков зависит от их вида и размера порции. Стандартные порции в разных странах отличаются, но как правило, в одной порции содержится от 8 до 14 г этилового спирта (12 г (18 мл) этанола приблизительно соответствует 330 мл пива (содержащего $\approx 5\%$ этанола) или 150 мл вина ($\approx 12\%$ этанола), или 45 мл крепких напитков ($\approx 40\%$ этанола)).

Согласно результатам эпидемиологических исследований, более высокое потребление алкоголя почти линейно связано с повышением риска всех подтипов МИ, ИБС, сердечной недостаточности (СН) и нескольких менее распространенных подтипов ССЗ, и почти логарифмически связано с более низким риском развития ИМ [256]. Более того, исследования с менделевской рандомизацией не подтверждают возможную протективную роль умеренных доз алкоголя в отношении АССЗ по сравнению с полным

отказом от алкоголя, подтверждая, что самый низкий риск СС исходов наблюдается у лиц, не употребляющих алкоголь, и что любое его количество алкоголя способствует повышению АД и ИМТ [257, 258]. Эти данные ставят под сомнение концепцию об обязательном снижении риска ССЗ на фоне умеренного потребления алкогольных напитков.

6.1. Некоторые продукты

6.1.1. Мясо

Как с точки зрения здоровья, так и с экологической точки зрения, рекомендуется ограничение потребления мяса, особенно переработанного [249]. Сокращение потребления красного мяса может оказывать незначительное влияние или вообще не влиять на основные кардиометаболические исходы [251]. Однако замена красного мяса высококачественной растительной пищей (например, орехами, соей и бобовыми) действительно позволяет снизить уровни ХС ЛНП [94]. Недавний анализ показал, что более высокое потребление красного мяса связано с повышением риска АССЗ (на 7% для переработанного мяса и на 3% для непереработанного мяса) [252].

При ограничении потребления переработанного мяса уменьшается потребление пищевой соли. Рекомендуется в течение недели периодическая замена красного мяса на белое мясо птиц, рыбу или бобовые (фасоль, чечевицу, сою и др.). Потребление колбас и других гастрономических мясных изделий лучше свести к минимуму.

6.1.2. Рыба

Исследования показывают, что употребление в пищу рыбы, особенно богатой ПЖК, хотя бы один раз в неделю снижает риск ИБС на 16% [253], а употребление рыбы 2-4 раза в неделю уменьшает риск инсульта на 6% [289]. Наибольший риск наблюдался при отсутствии рыбы в рационе или очень низком ее потреблении. По результатам нескольких метаанализов и недавнего Кокрановского обзора не было подтверждено положительное влияние рыбьего жира (в виде биологически активных добавок) на сердечно-сосудистые исходы и/или смертность, однако наблюдалось снижение риска ССО на 7% [290,291]. Метаанализ 13 исследований включал результаты исследований VITAL (исследование витамин D и омега-3), ASCEND (исследование ССО при сахарном диабете) и REDUCE-IT (уменьшение ССО при приеме эйкозапент этила, интервенционное исследование) [292]. По результатам данного анализа, при исключении данных исследования REDUCE-IT, прием

рыбьего жира сопровождался снижением общей смертности от АССЗ (ОР 0,97) и смертности от ССЗ (ОР 0,92) [292]. Включение данных REDUCE-IT (в исследование включались участники с высоким уровнем ТГ, сравнивались очень высокие дозы ЭПК и минеральное масло в качестве плацебо) усилило результаты [292]. Однако это единственное исследование, в котором изучалась высокая доза эйкозапент этила, и также подвергается сомнению корректность выбора плацебо в данном исследовании. Недавнее исследование STRENGTH (исследование долгосрочных результатов оценки резидуального риска на фоне применения статинов с ЭПК+ДГК у пациентов с высоким ССР и гипертриглицеридемией) не смогло продемонстрировать преимущества комбинированного препарата ЭПК+ДГК [293].

6.1.3. Яйца

В отношении яиц нет единого мнения, данные систематических обзоров и метаанализов противоречивы. Так, метаанализ показал, что потребление яиц ассоциировано со снижением риска ИМ и отсутствием влияния на риск ИБС [294]. Наблюдение за 21 275 участниками Physicians' Health Study в течение 20 лет выявило, что потребление 1-2 и более яиц в день (≥ 7 в неделю) повышает риск развития ХСН в 1,28 и 1,64 раза, соответственно (по сравнению с потреблением < 1 яйца в неделю) [295]. В то же время, в более позднем метаанализе был показан менее выраженный риск развития ХСН (ОР 1,25 ДИ 1,12-1,39, $p=0,00$) при потреблении ≥ 1 яйца в день [296].

Известно, что люди имеют различную чувствительность к холестерину, содержащемуся в пище, и уровень ХС в крови по-разному реагирует на поступление пищевого ХС. Более того, яйца помимо холестерина (186 мг в 1 яйце) содержат фосфолипиды, которые стимулируют синтез антиатерогенных apoA гликопротеинов из проатерогенных apoB гликопротеинов и повышают уровень ХС ЛВП, а также витамины и антиоксиданты – лютеин и зеаксантин, особенно необходимые для лиц с заболеваниями сетчатки глаза и хрусталика [126]. Рекомендации по потреблению яиц должны быть дифференцированы для разных групп пациентов и учитывать соотношение польза/риск.

Лицам с гиперхолестеринемией и ССЗ рекомендуется потреблять до 2-3 яиц (яичных желтков) в неделю.

6.1.4. Орехи

Метаанализ проспективных когортных исследований показал, что употребление разных орехов в количестве 30 г/сут. снижает риск АССЗ приблизительно на 30% [277]. И

бобовые, и орехи содержат пищевые волокна и другие биологически активные вещества [278].

Рекомендуется ежедневно потреблять 30 г различных видов орехов.

6.1.5. Кофе

Нефильтрованный кофе содержит кафестол и кавеол, которые способствуют повышению уровня ХС ЛНП. Потребление 9 или более порций нефильтрованного кофе в день может быть связано с повышением риска смертности от АССЗ на 25% [297].

Умеренное потребление кофе (3-4 чашки в день) скорее всего не представляет опасности, и, вероятно, даже может оказывать благоприятное влияние на здоровье [298].

6.2. Модели питания (пищевые паттерны)

В настоящее время считается, что наиболее эффективным с точки зрения профилактики является изменение модели питания в целом на постоянной основе. Наиболее известная модель питания с доказанной эффективностью – это средиземноморская диета. Средиземноморская диета включает потребление большого количества фруктов, овощей, бобовых, цельнозерновых продуктов, рыбы и оливкового масла, умеренное потребление алкоголя и низкое потребление красного мяса, молочных продуктов и НЖК. Приверженность средиземноморской диете связана с сокращением риска ССЗ и СС смертности на 10% и снижением смертности от всех причин на 8% [241]. Применение средиземноморской диеты, обогащенной орехами, в течение 5 лет снижало риск АССЗ на 28%, а средиземноморской диеты, обогащенной оливковым маслом первого отжима – на 31% [242].

Кроме того, переход от рациона питания с высоким содержанием пищевых продуктов животного происхождения к преимущественно растительному рациону может снизить риск АССЗ [249].

7. Избыточная масса и ожирение

Ключевые положения

- *Избыточная МТ и ожирение повышают общую и сердечно-сосудистую смертность;*
- *Оптимальная МТ у лиц в возрасте до 60 лет соответствует ИМТ 20-25 кг/м², при котором отмечаются наиболее низкие показатели общей смертности. Для лиц старше 65 лет оптимальны более высокие значения ИМТ, чем для лиц молодого и среднего возраста;*

- *Коррекция избыточной МТ и поддержание оптимальной МТ оказывает благоприятный эффект на кардиометаболические ФР и ССР.*

Ожирение является ФР ССЗ [299] и ассоциировано с повышением общей смертности [300]. Абдоминальное ожирение повышает риск развития ССЗ [301]. ССЗ являются ведущей причиной сокращения продолжительности здоровой жизни DALY (количество потерянных лет здоровой жизни) у людей с высокими значениями ИМТ (≥ 25 кг/м²) [302].

В РФ отмечается рост распространенности ожирения, повышение общей и первичной заболеваемости ожирением во всех возрастных группах [303, 304]. По результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ распространенность ожирения составляет 29,7% в общей популяции [305]: 30,8% среди женщин и 26,9% – мужчин; распространенность абдоминального ожирения – 38,4% и 24,3% соответственно [53, 54, 306]. Распространенность ожирения и абдоминального ожирения в возрастной группе 25-64 лет повышается с возрастом [307]. По сравнению с 1993 г. распространенность ожирения среди женщин увеличилась на 3%, а среди мужчин – более чем в 3 раза [308]. По данным исследования EUROASPIRE IV, в российской когорте госпитальной ветви (пациенты с ИБС, перенесшие ОКС или реваскуляризацию миокарда) у 93% участников ИМТ был ≥ 25 кг/м², при этом у 51% было диагностировано ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²), а у 63% – абдоминальное ожирение [309]. В ветви первичного звена (лица с высоким ССР, но без клинических проявлений атеросклероза) избыточная МТ, ИМТ ≥ 30 кг/м² и абдоминальное ожирение отмечались, соответственно, у 86,6%, 56,5% и 63,1% российских участников [310]. При наличии ожирения риск ССЗ повышается как за счет ассоциации с основными традиционными ФР, так и за счет других механизмов [102].

Рост ожирения среди населения сопровождается увеличением распространенности ассоциированных с ним осложнений и заболеваний, таких как АГ, дислипидемия, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, СД 2 типа, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), ИБС, остеоартроз, желчекаменная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и жировое повреждение поджелудочной железы, синдром поликистозных яичников, сексуальная дисфункция и низкий уровень тестостерона, тромбофлебит, глубокие венозные тромбозы, мочекаменная болезнь и подагра [21].

Для ожирения характерно системное воспаление и протромботические состояния, к его последствиям также относят микроальбуминурию, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), развитие ССО, ХСН и ФП [102, 21].

7.1. Ожирение и смертность. «Парадокс ожирения»

За последние десятилетия во всем мире у детей, подростков и взрослых значительно увеличился ИМТ – показатель, рассчитываемый как масса тела (в кг), разделенная на рост (в м²) [27]. На основании исследований с менделевской рандомизацией установлено наличие линейной зависимости между значениями ИМТ и смертностью у некурящих и J-образной – у постоянных курильщиков [29], кроме того описано, что в ряде случаев нелинейная зависимость может быть U-образной (в общей группе, при коротком периоде наблюдения, и др.) [52]. По данным метаанализов минимальные значения общей смертности наблюдаются при значениях ИМТ от 20 до 25 кг/м² [30, 52, 311]. В российских исследованиях отмечен более низкий уровень общей смертности среди лиц 37-74 лет, имеющих ИМТ 24,0-26,9 кг/м² [312].

Если в популяционных исследованиях избыточная МТ и ожирение определено связаны с более высокими показателями общей и сердечно-сосудистой смертности, то при анализе смертности в некоторых группах пациентов картина выглядит противоречивой. Так, в ряде исследований показано, что высокие значения ИМТ ассоциированы с более низкой смертностью у больных с ИБС, в том числе перенесших ИМ [313], другие ОКС и вмешательства по реваскуляризации миокарда, у больных с периферическим атеросклерозом [314-317], ХСН [30, 300, 318], СД [319-321]. По данным систематических обзоров для пациентов с ОКС и ХСН предложен термин «парадокс ожирения», в соответствии с которым ожирение играет защитную роль [315, 317]. Этот «парадокс» характерен в основном для пациентов пожилого возраста с тяжелыми заболеваниями и связанными с ними пониженным питанием. У данной категории пациентов более высокие показатели ИМТ могут обладать защитным эффектом. Однако эти данные следует интерпретировать с осторожностью, из-за двухсторонних причинно-следственных связей и других систематических ошибок анализа [322].

7.2. Состав тела и риск ССЗ

Антропометрические параметры, МТ и ОТ, являются важными критериями оценки риска развития ССЗ и их осложнений. Существует сильная взаимосвязь между показателями МТ и уровнем ССР, а также частотой выявления СД 2 типа [28]. В российской популяции отмечена сильная взаимосвязь показателей ИМТ и ОТ с развитием СД 2 типа и

АГ [323]. Избыток висцеральной жировой ткани и жировой ткани других эктопических депо, ассоциированы с более высоким ССР, чем избыточные количества подкожной жировой ткани [324].

Поддержание оптимальной МТ и коррекция избыточной МТ оказывает благоприятный эффект на сердечно-сосудистые и метаболические ФР [325]. Снижение МТ и ОТ у пациентов с ожирением способствует снижению риска развития АГ [167], уровней АД и повышает эффективность антигипертензивной терапии у пациентов с сопутствующей АГ, что позволяет снизить медикаментозную нагрузку на пациента [325, 326].

7.3. Категория «Метаболически здоровое ожирение»

Обсуждается существование фенотипа «метаболически здорового ожирения», определяемого как наличие ожирения при отсутствии сердечно-сосудистых и метаболических ФР (дислипидемии, СД, АГ или их медикаментозного лечения), инсулинорезистентности, ССЗ. «Метаболически здоровое ожирение» не является редким состоянием, по различным данным его распространенность в зависимости от возраста и пола может варьировать от 10% до 30%. Однако результаты долгосрочных наблюдений свидетельствуют в пользу того, что, как правило, метаболически здоровое ожирение – это переходная фаза на пути к формированию сердечно-сосудистых и метаболических ФР, нарушений обмена веществ, а не отдельное состояние или самостоятельное заболевание [309, 327]. Преждевременная общая смертность у лиц с «метаболически здоровым ожирением» выше, чем у лиц без ожирения [300, 314]. В настоящее время существуют единичные данные о распространенности фенотипа «метаболически здорового ожирения» в российской популяции (причем только у лиц активного трудоспособного возраста 25-64 года) [328].

7.4. Диагностика

7.4.1. Критерии ожирения

Существует различные концепции оценки критериев ожирения [329]. Наиболее простым методом диагностики ожирения является расчет ИМТ (Таблица 17), диагностики абдоминального ожирения – измерение ОТ. При оценке МТ используются данные антропометрии – рост и МТ, расчетный ИМТ (Таблица 17 [330]), определяемый по формуле масса тела (кг)/рост (m^2).

Таблица 17

Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997 г. с дополнением)

Типы массы тела	ИМТ (кг/м ²) Для европеоидной популяции	ИМТ (кг/м ²) Для азиатской популяции	Риск сопутствующих заболеваний
Нормальная масса тела	18,5 – 24,9	18,5 – 22,9	Средний для популяции
Избыточная масса тела	25,0 – 29,9	23,0 – 27,4	Повышенный
Ожирение I степени	30,0 – 34,9	27,5 – 32,4	Высокий
Ожирение II степени	35,0 – 39,9	32,5 – 37,4	Очень высокий
Ожирение III степени	Более 40,0	Более 37,5	Чрезвычайно высокий

Сокращения: ИМТ – индекс массы тела

При наличии висцерального или эктопического отложения жировой ткани риск ССЗ выше, чем при подкожном отложении жира. Наиболее простым методом для диагностики абдоминального ожирения является измерение ОТ. ОТ измеряется металлической сантиметровой лентой на половине расстояния от нижнего края последнего ребра до переднего верхнего гребня подвздошной кости в положении стоя. При оценке ОТ и диагностике абдоминального ожирения в некоторых случаях необходимо учитывать этнические особенности, поскольку пороговые значения антропометрических измерений могут различаться. Диагностические критерии абдоминального ожирения для представителей европеоидной расы представлены в Таблице 18.

Таблица 18

Диагностические критерии абдоминального ожирения

		Абдоминальное ожирение	Повышенный риск
Окружность талии, см	Мужчины	>94 см	>102 см
	Женщины	>80 см	>88 см
Рекомендации		Контроль массы тела, профилактика повышения массы тела	Снижение массы тела

Учитывая многоэтнический состав и разнообразие соматотипов [331] населения РФ, в настоящих рекомендациях в качестве предикторов ССР используются оба критерия ожирения – ИМТ и ОТ.

7.4.2. Обследование пациентов с ожирением

У лиц с ожирением необходима комплексная оценка ССР.

Диагностические процедуры при ожирении включают оценку жалоб, сбор анамнеза, проведение физикального осмотра, лабораторных и инструментальных исследований. Их целью является установка диагноза, выявление возможных причин ожирения, включая исключение вторичных форм ожирения, осложнений и сопутствующих заболеваний, определение показаний и противопоказаний к лечению, оценка эффективности терапии.

Рекомендуемый объем обследования при лечении ожирения включает [28, 30, 309, 332, 333]:

1. *Лабораторную диагностику*: общий анализ крови и мочи; липидный спектр крови (ХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП, ТГ); глюкоза крови натощак, оральный глюкозо-толерантный тест (ОГТТ) у лиц без установленного диагноза СД 2 типа, HbA1c, по показаниям определение уровней инсулина натощак и/или С-пептида с последующим расчетом индексов инсулинорезистентности (НОМА-IR, Caro), стимулированных уровней С-пептида; аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспарагинаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза, мочевиная кислота; креатинин, мочевиная; тиреотропный гормон; общий и ионизированный кальций, 25-гидрокси-витамин D; оценка суточной экскреции кортизола с мочой или оценка уровня кортизола в слюне, по показаниям ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона.

2. *Инструментальные обследования*: измерение АД, электрокардиография (ЭКГ); УЗИ органов брюшной полости (печени и желчного пузыря); рентгенологическое исследование органов грудной клетки; по показаниям: суточное мониторирование АД; холтеровское мониторирование ЭКГ; доплер-эхокардиография с исследованием характеристик трансмитрального потока крови и оценкой локальной кинетики миокарда; кардиореспираторные нагрузочные пробы; дуплексное сканирование артерий и/или вен нижних конечностей; ночная пульсоксиметрия, полисомнография; рентгеновская костная денситометрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедра.

3. Для персонализированной диетотерапии возможно назначение *дополнительных методов обследования*, которые могут включать: оценку фактического питания (частотные методы, анализ дневников питания); оценку витаминного статуса; генетическое скринирование; оценку композиционного состава тела (биоимпедансометрия, денситометрия, непрямая калориметрия).

7.5. Лечение ожирения

Целью лечения ожирения является снижение и стабилизация МТ на уровне, при котором достигается максимально возможное уменьшение риска для здоровья и улучшение течения заболеваний, ассоциированных с ожирением (Таблица 19) [21].

Таблица 19

Рекомендации по контролю массы тела

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Лицам с оптимальной МТ рекомендуется ее сохранять Лицам с избыточной МТ и ожирением рекомендуется снижать МТ с целью снижения уровня АД, дислипидемии, риска СД 2 типа и улучшения профиля ССР	I	A	[21, 334,335]
Людям с избыточной МТ и лицам с ожирением рекомендуется снижение МТ для улучшения контроля АД, дислипидемии и риска СД 2 типа, и, таким образом, улучшения профиля ССР	I	A	[336, 337]
Несмотря на то, что множество различных диет позволяют эффективно снижать МТ, с точки зрения улучшения профиля ССР рекомендуется в течение длительного периода придерживаться принципов здорового питания	I	A	[338, 339]
Следует рассмотреть возможность бариатрической хирургии у лиц с ожирением и высоким риском при отсутствии снижения и удержания МТ на фоне изменения образа жизни	Ila	B	[340-342]

Сокращения: ССР — сердечно-сосудистый риск, АД – артериальное давление, СД – сахарный диабет, МТ – масса тела

Хотя основными направлениями лечения ожирения являются диета, физические нагрузки и изменение образа жизни [332, 343, 344], зачастую этого недостаточно для достижения долгосрочных результатов. Поддержание даже умеренной потери МТ (на 5-

10% от исходного уровня) благотворно влияет на контроль АД, липидов и глюкозы [345-347], а также влияет на преждевременную смертность от всех причин [348]. В группе пациентов пожилого и старческого возраста приоритетной целью является поддержание мышечной массы и стабилизация МТ (за счет соблюдения принципов здорового питания), а не снижение МТ, в связи с более высокими показателями смертности у лиц с низкой МТ («парадокс ожирения») [328].

Снижение МТ требует мультидисциплинарного подхода. При этом в базовые принципы лечения ожирения входят [167, 343, 347]:

1. Коррекция питания;
2. Регулярные физические нагрузки;
3. Нормализация режима сна и бодрствования;
4. Мотивационное консультирование и/или психотерапия (включая коррекцию особенностей пищевого поведения);
5. Медикаментозная терапия (включая медикаментозную коррекцию метаболических нарушений, снижение усвояемости критически значимых макронутриентов, воздействие на систему регуляции «голод-насыщение» и прочие);
6. Бариатрическая хирургия.

Курильщикам должна быть предложена поддержка в прекращении курения.

Коррекция образа жизни, приводящая к снижению МТ на 5% и более, снижает микро- и макрососудистые риски, а также смертность в долгосрочной перспективе [349], при этом достигнутые результаты могут не сохраняться ввиду снижения приверженности пациента и необходимости длительного поддержания высокой степени самоконтроля. Медикаментозное лечение и бариатрическая хирургия могут использоваться дополнительно к рекомендациям по изменению образа жизни для усиления терапии и достижения стойкого снижения и стабилизации МТ.

Абсолютными противопоказаниями к редукции МТ являются: беременность, период лактации, анемия любого генеза; относительными – остеопороз, желчекаменная болезнь, панкреатит, хронические заболевания в стадии обострения и психические заболевания, сопровождающиеся неадекватностью восприятия пациентом слов врача.

7.5.1 Питание при ожирении (см. пункт 7.6.)

7.5.2 Физические нагрузки

Повышение физической активности рекомендуется как неотъемлемая часть лечения ожирения и поддержания достигнутой в процессе лечения МТ [21, 344, 352-354] (Уровень убедительности рекомендаций А (уровень доказательности 1)).

Пациентам с избыточной МТ и ожирением рекомендованы аэробные физические нагрузки. Рекомендовано постепенное повышение объема и интенсивности тренировок. Целевым уровнем физической активности является 3-5 тренировок в неделю, суммарной продолжительностью ≥ 150 минут (уровень А; класс I).

Для сохранения мышечной массы могут быть назначены дополнительные тренировки с отягощением 2-3 раза в неделю (уровень А; класс I).

Также рекомендуется расширение общей физической активности, не связанной с физическими тренировками (уровень А; класс I).

Индивидуальные рекомендации должны учитывать возможности, предпочтения и ограничения (противопоказания), связанные с состоянием здоровья (уровень С; класс IV).

7.5.3. Режим сна и бодрствования

В связи с возможной взаимосвязью между снижением продолжительности сна и повышением МТ, пациентам с избыточной МТ и ожирением может быть рекомендовано соблюдение режима сна и бодрствования с продолжительностью ночного сна не менее 8 часов (уровень С; класс IV) [353].

7.5.4. Мотивация, психологическая поддержка, психотерапия [354]

Обучение пациента, психологическое сопровождение, психотерапевтическое консультирование и лечение рекомендованы пациентам с избыточной МТ или ожирением для повышения мотивации, приверженности назначенной терапии (уровень А; класс I).

Клинические психологи, психотерапевты, психиатры ведут пациентов с расстройствами пищевого поведения, депрессией, повышенной тревожностью, психозами, и другими психическими заболеваниями или психологическими проблемами, которые могут снизить эффективность программ изменения образа жизни (уровень В; класс II).

Наиболее эффективным считается ведение пациентов членами мультидисциплинарной команды, в которую входят диетологи, медсестры, преподаватели, инструкторы по физической активности или тренеры, а также клинические психологи (уровень С; класс 4, повышен в связи с высокой актуальностью).

7.5.5. Медикаментозная терапия

Назначение фармакологических препаратов для лечения ожирения рекомендуется при ИМТ ≥ 30 кг/м² или при наличии ассоциированных с ожирением заболеваний у

пациентов с ИМТ 27-29,9 кг/м² [330, 333, 355, 356] (Уровень убедительности рекомендаций А (уровень доказательности 1)).

Медикаментозная терапия назначается только в рамках комплексных программ лечения, включающих диетотерапию, повышение физической активности, психологическую поддержку и другие вмешательства. В настоящее время на территории РФ зарегистрированы следующие препараты для лечения ожирения: орлистат, лираглутид, сибутрамин (в ряде стран запрещен к применению).

7.5.6. Бариатрия

Показаниями к хирургическому лечению ожирения являются ИМТ ≥ 40 кг/м² или ИМТ ≥ 35 кг/м² при наличии заболеваний, на течение которых влияет снижение МТ [355, 356]. Бариатрические операции показаны пациентам в возрасте от 18 до 60 лет. Подготовка и ведение пациентов проводится согласно клиническим рекомендациям [330, 357]. Важным аспектом бариатрической хирургии является мультидисциплинарный подход к послеоперационной реабилитации пациента [358] и дальнейшей тактике его ведения для предотвращения повторного набора массы тела в долгосрочной перспективе [359, 360].

7.6. План ведения

Оказание первичной медико-санитарной помощи лицам с ожирением осуществляется согласно Приказу Минздрава России от 9 ноября 2012 г. № 752н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при ожирении"). Пациенты с избыточной МТ и ожирением могут получить углубленное профилактическое консультирование по коррекции МТ, обратившись в центр здоровья, отделение/кабинет медицинской профилактики территориальной поликлиники.

План ведения пациентов с ожирением

Этап 1. Оценка реалистичности поставленных целей. Возможно снижение МТ на 5-15% от исходного значения в течение 6 месяцев. Более выраженная редукция МТ на 20% и более возможна при более высоком ИМТ ≥ 35 кг/м². Снижение калорийности рациона питания на 500-600 ккал в сутки от расчетного уровня приводит к уменьшению МТ в среднем на 0,5-1,0 кг в неделю, с сохранением такого темпа в течение 6-9 месяцев.

В дальнейшем умеренное снижение МТ приводит к уменьшению энергозатрат в среднем на 16 ккал на кг потерянной массы тела за счет уменьшения объема тощей массы, в результате общее снижение МТ приостанавливается [361].

Этап 2. Оценка пищевых привычек. Для оценки характера питания используется запись 3-х, 7-ми дневного дневника питания или опрос пациента с применением частотного метода полуколичественной оценки. При сборе пищевого анамнеза анализируются: вкусовые или диетологические ограничения, режим питания, наличие пищевой аллергии и непереносимость продуктов питания, прием витаминных и минеральных комплексов.

Этап 3. Подбор терапии. Расчет энергетической ценности рациона питания. В случае невозможности проведения непрямой калориметрии производят расчет основного обмена (наименьший уровень энерготрат, необходимых для поддержания жизнедеятельности организма) с использованием разработанных уравнений. Расчетная величина отражает уровень основного обмена. Для расчета величины общих суточных энерготрат необходимо произвести умножение полученной величины основного обмена на коэффициент ФА. Для создания энергетического дефицита в питании, необходимого для редукции МТ, из расчетной величины общей энергетической суточной ценности рациона питания следует вычесть 500-600 ккал, что и обеспечит умеренное снижение МТ. В среднем редуцированный рацион питания для женщин составляет 1200-1500 ккал в сутки, для мужчин – 1500-1800 ккал в сутки. Построение рациона питания осуществляется по классическим принципам с обеспечением сбалансированности и полноценности.

Увеличение двигательной и ФА. Всем пациентам с ожирением в стадии редукции МТ назначается ежедневный прием поливитаминно-минерального комплекса в дозе, не превышающей суточную потребность. При выявлении дефицита или недостаточности витамина D, проводится медикаментозная коррекция [362].

Этап 4. Контроль МТ и эффективность редукции МТ. Контроль МТ и ОТ достаточно осуществлять 1 раз в неделю с внесением записи в дневник самоконтроля. Эффективность вмешательства оценивается через 12 недель. При снижении МТ на 5% или более от исходного значения целесообразно продолжить редукционный подход, при меньшей эффективности – следует пересмотреть программу ведения пациента и терапии.

Этап 5. Фармакотерапия при ожирении используется при неэффективности немедикаментозных методов коррекции МТ или дополнительно к модификации рациона питания у пациентов с ожирением (при ИМТ ≥ 30 кг/м²) и у пациентов с ИМТ ≥ 27 кг/м² при наличии заболевания/осложнения, ассоциированного с ожирением.

Терапевтические цели и методы при коррекции ожирения. Редукции МТ на 5-10% и удержание ее на достигнутых значениях в большинстве случаев достаточно для снижения

ССР. Ввиду низкой приверженности пациентов к длительной диетотерапии, в лечении ожирения могут быть использованы медикаментозные и хирургические методы.

8. Физическая активность

Ключевые положения

- Низкий уровень физической активности (ФА) является значимым ФР ССЗ и их осложнений;
- Регулярная ФА – один из основных компонентов кардиоваскулярной профилактики, обеспечивающий снижение общей смертности и смертности от ССЗ;
- Лицам с низким уровнем ФА на начальном этапе следует рекомендовать аэробные физические нагрузки невысокой интенсивности.

Таблица 20

Рекомендации по физической активности

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Взрослым любого возраста рекомендуется заниматься аэробной ФА умеренной интенсивности не менее 150-300 мин в неделю или ФА высокой интенсивности не менее 75-150 мин в неделю или их комбинацией с эквивалентной нагрузкой с целью снижения общей смертности, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности	I	A	[363, 364]
Взрослые, которые не могут заниматься ФА умеренной интенсивности 150 минут в неделю, должны оставаться настолько активными, насколько позволяют их возможности и состояние здоровья	I	B	[365, 366]
Рекомендуется сократить время сидячего образа жизни и заниматься хотя бы легкой ФА в течение дня с целью снижения общей смертности, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности	I	B	[367-369]
В дополнение к аэробной активности рекомендуется выполнять силовые нагрузки 2 или более дней в неделю с целью снижения общей смертности	I	B	[370,371]
Для увеличения ФА следует рассмотреть такие изменения образа жизни, как групповое или индивидуальное обучение, поведенческие	Ila	B	[372-374]

вмешательства, консультации по телефону и использование носимых устройств отслеживания активности (трекеры активности)			
--	--	--	--

Сокращения: ФА- физическая активность

Существуют убедительные доказательства, что отсутствие ФА увеличивает риск многих неблагоприятных состояний здоровья, включая серьезные НИЗ, такие как ИБС, СД 2 типа, рак груди и толстой кишки, а также сокращает продолжительность жизни [41, 363-366, 375-381].

В условиях пандемии COVID-19, пациенты с COVID-19, не имеющие постоянной ФА, имели больший риск госпитализации, пребывания в отделении интенсивной терапии и смертность, чем пациенты, которые соблюдали рекомендации по ФА [382, 382].

У здоровых лиц, регулярно занимающихся ФА, общая и сердечно-сосудистая смертность ниже на 20-30%, причем наблюдается доза-зависимый эффект [384]. Зависимость между частотой, скоростью, длительностью бега и смертностью имеет U-образный характер: при легких и средних нагрузках смертность ниже, чем при сидячем образе жизни, при высоких нагрузках она уже существенно не различается [385]. Показано, что даже одна тренировка в неделю или активное проведение досуга может снизить смертность у пациентов ИБС [386, 387].

8.1. Современные научно-обоснованные рекомендации по ФА

ФА определяется как любое движение тела, производимое скелетными мышцами, которое приводит к расходу энергии сверх уровня состояния покоя. Общая польза для здоровья может быть получена от занятий ФА на любом уровне. ВОЗ рекомендует использовать в качестве одного из наиболее надежных показателей физической работоспособности человека величину максимального потребления кислорода (МПК или VO_2Max), которая является интегральным показателем аэробной производительности организма. В основу положен расчет расхода затрачиваемой энергии (в килокалориях) на 1 кг массы тела в минуту. 1 МЕТ определяется как количество энергии, которое расходуется в покое в сидячем положении: для взрослого человека весом 70 кг он составляет приблизительно 1,2 ккал/мин и соответствует потреблению 3,5 мл/кг кислорода в минуту. Умеренные нагрузки соответствуют 3,0-5,9 МЕТ (быстрая ходьба).

Вместе с тем, данный показатель ФА не учитывает индивидуальные факторы, такие как МТ, пол и уровень физической подготовки [388]. Для разработки индивидуальных рекомендаций необходимо определение так называемой относительной интенсивности ФА, которая определяется с учетом процента от максимальной (пиковой) частоты сердечных сокращений (%ЧСС max) и/или с помощью Шкалы субъективной оценки физической нагрузки Борга (Приложение 1).

Классификация интенсивности физических нагрузок и примеры абсолютного и относительного уровней интенсивности представлены в Таблице 21. В соответствии с данными, указанными в таблицах, возможен индивидуальный подбор режима тренировок [389].

При разработке конкретных рекомендаций по ФА необходимо учитывать тип нагрузки, время, частоту и интенсивность назначаемых упражнений. Очень важно поощрять ФА, от которой люди получают удовольствие и/или могут включать в свой распорядок дня. Такие занятия, скорее всего, будут постоянными. Использование носимого трекера активности также может помочь увеличить ФА [374].

Таблица 21

Классификация интенсивности физических нагрузок и примеры абсолютного и относительного уровней интенсивности

Абсолютная интенсивность			Относительная интенсивность		
Интенсивность	МЕТ	Примеры	%ЧСС макс	СВН (Шкала Борга)	Разговорный тест
Легкая	1,1-2,9	Ходьба <4,7 км/ч, легкая работа по дому	57-63	10-11	
Умеренная	3-5,9	Ходьба в умеренном или быстром темпе (4,8-6,5 км/ч), медленная езда на велосипеде (15 км/ч), малярные работы/декорирование, работа пылесосом, садоводство (кошение газона), гольф, теннис (парный), бальные танцы, аква-аэробика	64-76	12-13	Дыхание учащенное, но пациент может говорить полными предложениями
Интенсивная	≥6	Быстрая ходьба на беговой дорожке, бег трусцой или обычный бег, езда на велосипеде >15 км/ч, интенсивное садоводство (копание земли, работа мотыгой), плавание по дорожкам, теннис (одиночный)	77-95	14-17	Дыхание очень тяжелое, пациенту некомфортно говорить

Примечание: %ЧСС макс— процент от измеренной или предполагаемой максимальной ЧСС (“220 — возраст”); МЕТ (метаболический эквивалент) СВН — субъективно воспринимаемая напряженность (20-балльная шкала Борга)

МЕТ оценивается как энергопотребление данной деятельности, деленная на энергопотребление покоя: 1 МЕТ соответствует 3,5 мл кислорода кг⁻¹мин⁻¹ VO₂. VO₂ — потребление кислорода. Адаптировано из [390]

8.2. Виды физической активности

8.2.1. Аэробная ФА

Аэробная ФА – продолжительная ритмическая активность, вовлекающая большие группы мышц. Это наиболее изученная и рекомендуемая форма ФА с доказанным положительным эффектом на прогноз ССЗ [376, 391]. Аэробная ФА может быть частью повседневной деятельности. Существует большое число разновидностей аэробной ФА – ходьба пешком, езда на велосипеде, работа по дому и на садовом участке, скандинавская ходьба, танцы, ходьба на лыжах, катание на коньках, гребля или плавание. Чем больше ФА, тем больше дополнительных преимуществ она дает. Даже накопленная ФА из нескольких подходов в течение дня длительностью менее 10 минут ассоциируется с благоприятными исходами, включая снижение смертности [363, 392].

Пациентам следует рекомендовать любой комфортный для них вид ФА.

8.2.2. Силовые /анаэробные тренировки /нагрузки

Силовые тренировки, проводимые в дополнение к аэробной ФА, уменьшают риск сердечно-сосудистых событий и общей смертности [370, 371, 392-394]. Силовые/анаэробные нагрузки стимулируют костеобразование и уменьшают потери костной ткани, сохраняют и увеличивают мышечную массу, силу, мощность и функциональные возможности. Установлен их эффект в отношении контроля липидов и АД, а также повышения чувствительности к инсулину, особенно при сочетании с аэробной ФА [395, 396]. Силовые/анаэробные нагрузки должны быть ориентированы на основные группы мышц (агонисты и антагонисты) и включать сложные или составные движения через полный диапазон движения суставов.

8.2.3. Общие рекомендации по физической активности

Все взрослые должны избегать малоподвижного образа жизни. Небольшая ФА лучше, чем ее полное отсутствие. Взрослые, которые хотя бы сколько-нибудь физически активны, получают пользу для своего здоровья. В то же время существует понятие минимального уровня ФА, которым необходимо заниматься, чтобы обеспечить значимую пользу для здоровья.

Взрослым любого возраста рекомендовано заниматься не менее 150-300 мин в неделю аэробной ФА умеренной интенсивности или не менее 75-150 мин в неделю ФА высокой интенсивности или их комбинацией с эквивалентной нагрузкой [363, 364].

Взрослые, которые не могут заниматься ФА умеренной интенсивности 150 минут в неделю, должны оставаться настолько активными, насколько позволяют их возможности и состояние здоровья [365, 366].

Малоподвижный образ жизни ассоциирован с большим риском нескольких основных хронических заболеваний и смерти [363, 364, 367-369, 397-400]. Рекомендуется сократить время сидячего образа жизни, чтобы в течение дня иметь хотя бы легкую ФА. Физически малоподвижным взрослым людям принесет пользу даже 15 минут в день легкой ФА.

Для увеличения ФА следует рассмотреть такие изменения образа жизни, как групповое или индивидуальное обучение, поведенческие вмешательства, консультации по телефону и использование трекеров для измерения активности [372-374].

Рекомендуемая частота занятий аэробной ФА – 4-5 раз в неделю, лучше ежедневно. Общее время занятий может быть суммировано в течение дня, но длительность одного занятия ФА должна быть не менее 10 минут, так как существует пороговая доза, минимальная по времени и интенсивности, необходимая для получения эффекта оздоровления. В то же время у наиболее детренированных лиц начальная длительность ФА может быть менее 10 мин, с постепенным увеличением времени нагрузки [401].

В дополнение к аэробной активности рекомендуется выполнять силовые нагрузки 2 или более дней в неделю [370, 371]. Во время каждой тренировки силовой направленности предлагается 1-3 подхода по 8-12 повторений при интенсивности 60-80% от индивидуального максимума в первой попытке, с частотой не менее 2 дней в неделю в виде 8-10 различных упражнений с участием всех основных групп мышц. Пожилым людям или нетренированным лицам рекомендуется начинать с одного подхода из 10-15 повторений с 40-50% от максимума в первой попытке. Кроме того, пожилым людям рекомендуется выполнять многокомпонентную ФА, сочетающую аэробные нагрузки, упражнение на укрепление мышц и улучшение баланса для снижения риска падений [396].

Рекомендации по основным принципам построения занятий по ФА, безопасности занятий, рекомендации по ФА для отдельных лиц населения представлены ниже [21, 402].

8.2.4. Основные принципы консультирования по ФА

Медицинские работники должны использовать следующие основные принципы консультирования пациентов по ФА:

- Необходимо оценить исходный уровень ФА пациента, включая длительность занятий ФА (сколько мин в день и дней в неделю) и их интенсивность;

- Проинформировать пациента о пользе ФА для здоровья, необходимости повышения ФА в повседневной жизни и различных вариантах такой реализации (отказ от пользования лифтом дома/на работе и эскалаторами в метро, несколько упражнений через каждые 2 часа сидячей работы, использование велосипеда как транспортного средства и т.д.);

- Поставить совместно с пациентом реалистичную цель по увеличению уровня ФА. Начинать занятия ФА необходимо медленно и постепенно. Наиболее подходящий начальный уровень – умеренная аэробная ФА. Необходимо составить план и постепенно наращивать длительность и интенсивность занятий, добавляя по несколько минут в день, до тех пор, пока не будет достигнута поставленная цель;

- Когда первоначально планируемый уровень ФА достигнут и стал привычным для пациента, постепенно наращивать длительность занятий или их интенсивность, или то и другое.

8.2.5. Основные принципы построения занятий ФА

При выработке рекомендаций необходимо учитывать состояние здоровья пациента в настоящий момент, его образ жизни, все компоненты физической тренированности, такие как тренированность сердечно-сосудистой и дыхательной систем, гибкость, мышечная сила и выносливость, а также желаемые цели при занятиях ФА. Следует рекомендовать пациенту тот вид ФА, который приносит ему удовольствие и доступен для него.

Рекомендуемая частота занятий – 4-5 раз в неделю, лучше ежедневно. Общая продолжительность занятия – 20-60 минут. Структура занятия включает разминку (разогрев), активный период и период остывания.

Разминка (разогрев). Обычно длится от 5 до 10 минут. Разминка может состоять из легких потягиваний, гимнастических упражнений или физических упражнений низкой интенсивности (например, ходьбы или небыстрой езды на велосипеде). Это важная переходная фаза, позволяющая скелетно-мышечной, сердечно-сосудистой и дыхательной системам подготовиться к физической нагрузке.

Активная фаза. Это фаза сердечно-сосудистая или аэробная. Длится 20-60 минут. На пике нагрузки предпочтительно увеличение ЧСС на 60-75 % от максимальной, которую определяют по формуле: максимальная ЧСС (МЧСС) = 220 – возраст для лиц без АССЗ, а для лиц с АССЗ – по результатам нагрузочного тестирования. Интенсивность нагрузки

оценивается на основании достигнутой ЧСС: умеренная (50-70% МЧСС); интенсивная (>70% МЧСС) (Таблица 22).

Период остывания. Обычно длится от 5 до 10 минут и так же, как и при разминке, в этой фазе могут использоваться упражнения низкой интенсивности, такие как ходьба или потягивания, а также упражнения на растяжку. Этот период важен для предотвращения снижения давления при резком прерывании физической нагрузки.

Таблица 22

ЧСС при умеренной или интенсивной ФА для пациентов различных возрастных групп

Возраст (годы)	МЧСС	Умеренная ФА 55-70% МЧСС		Интенсивная ФА 70-85% МЧСС	
		Уд./ мин	15 сек	Уд./ мин	15 сек
30	190	105-133	26-33	133-162	33-41
40	180	99-126	25-32	126-153	32-38
50	170	94-119	24-30	119-145	30-36
60	160	88-112	22-28	112-136	28-34
70	150	83-105	21-26	105-128	26-32
80	140	77-98	19-25	98-119	25-30

Удобный способ управлять интенсивностью ФА: если физическая нагрузка позволяет участникам занятия комфортно беседовать, то такая нагрузка является умеренной.

8.2.6. Безопасность занятий ФА

Врачи часто не рекомендуют ФА своим пациентам из-за опасения навредить их здоровью. Внезапная смерть от ССЗ во время ФА случается редко даже у профессиональных спортсменов [387], и чаще всего она бывает связана с очень интенсивными физическими нагрузками. Имеются многочисленные доказательства безопасности тренировок у пациентов с диагностированными ССЗ. Смертность среди мужчин, занимающихся ФА, на 40% ниже по сравнению с их малоподвижными сверстниками [396]. Многих лиц, находящихся в группе риска, можно выявить посредством опроса и знакомства с медицинской картой пациента. Существуют специальные опросники для оценки риска, связанного с ФА. Большинству пациентов нет необходимости заниматься интенсивной ФА. Польза для здоровья может быть получена от физических нагрузок низкого и умеренного уровней. Важно помнить: даже если у пациента имеется несколько ФР ССЗ, он может безопасно начинать занятия умеренной ФА. Люди умирают от ИБС, а не от занятий ФА. Начало занятий не должно быть слишком резким. Нужно учитывать исходное состояние опорно-двигательного аппарата (кости, связки,

суставы). В большинстве случаев ФА не является причиной возникновения артритов или угрозой для повреждения суставов. Бегуны, занимающиеся бегом на протяжении многих лет, имеют не больше проблем с суставами, чем люди того же возраста, ведущие малоподвижный образ жизни [403]. Занятия ФА противопоказаны лишь в период обострений артритов. В период же ремиссии рекомендована ФА, не связанная с подъемом тяжестей, например, плавание.

Рекомендации заниматься интенсивной ФА без дополнительного обследования могут быть даны практически здоровым пациентам, за исключением некоторых групп, перечисленных ниже. Пациентам с ССЗ, лицам, имеющим 2 или более ФР ССЗ, курящим необходимо дополнительное медицинское обследование перед началом занятий интенсивной ФА.

8.3. Рекомендации по ФА при ССЗ

ФА необходима больным, страдающим ИБС, перенесшим ИМ, операции на сосудах сердца и др. Пациентам с ССЗ перед началом тренировок желательно проведение пробы с физической нагрузкой для определения пороговой ЧСС (ЧСС, при которой появляются признаки ишемии миокарда во время нагрузочной пробы) и безопасного тренировочного пульса. При невозможности проведения нагрузочной пробы пороговую ЧСС определяют исходя из максимальной возрастной ЧСС ($220 \text{ уд/мин} - \text{возраст}$) по общепринятой формуле. Рекомендуются нагрузки с тренировочным пульсом 50-75% от пороговой ЧСС. Большинству пациентов с ССЗ показаны программы кардиореабилитации, имеющие в составе курс контролируемых физических тренировок. Если пациенты занимаются тренировками в домашних условиях (например, на домашнем велотренажере), им необходимо дать рекомендации относительно интенсивности и длительности нагрузок.

8.4. Рекомендации по ФА для отдельных групп населения

8.4.1. Пожилые пациенты

При работе с пациентами пожилого возраста важно подчеркивать, что:

- ФА способствует увеличению независимости в ежедневных делах, развивает гибкость, снижает вероятность травм и падений;
- ФА замедляет процесс старения. С помощью ФА люди старшего возраста могут достигнуть уровня тренированности людей, которые моложе их на 15-20 лет;

- Начинать занятия надо с разминки. Когда пациенты начинают занятия ФА, 5-10 минутная разминка может составлять целое занятие;
- Надо постепенно увеличивать занятия до 30 минут в день. Если до этого пациенты вели малоподвижный образ жизни, этот период должен продолжаться минимум три недели;
- Пользу от занятий ФА пожилые начинают получать, как только встают со своего кресла.

8.4.2. Пациенты с избыточной массой тела и ожирением

У лиц с избыточной МТ и ожирением рекомендуются более длительные нагрузки – 40-60-90 минут ФА в день [404]. Предпочтительна ФА низкой и умеренной интенсивности: ходьба, езда на велосипеде, гребля, плавание и др. Большинство людей с ожирением, как и другие люди, ранее ведущие неподвижный образ жизни, получают удовольствие от ходьбы. Если снижение веса является основной целью программы, следует поощрять ежедневную аэробную активность: утилизация 3500 калорий сжигает примерно 450 граммов жира. Длительные занятия (более 30 минут) приводят к использованию жира как источника энергии. Таким образом, акцент делается на увеличение продолжительности занятий, а не на интенсивности.

Занятия ФА помогают отказаться от курения курильщикам, которые до этого вели малоподвижный образ жизни, а также способствует поддержанию МТ при отказе от курения.

8.4.3. Люди с низким доходом

Занятия ФА, полезные для здоровья, не требуют больших расходов. Заниматься ФА можно в парках, во дворах, группах здоровья для взрослых или центрах здоровья, можно использовать программы телевидения или записи видеокассет в домашних условиях, существующие бесплатные тренажеры на свежем воздухе, а также заниматься ходьбой.

9. Артериальная гипертензия

Ключевые положения

- *Повышенное АД является одним из наиболее важных ФР инсультов, ИБС, СН, ХБП, ФП и ЗПА;*
- *Решение о начале антигипертензивной терапии определяется уровнем АД, имеющимся у пациента ФР, наличием поражения органов-мишеней и клинически манифестными ССЗ;*

- *Эффективность лечения АГ зависит в основном от степени снижения АД (достижения целевых уровней), а не от типа лекарственных препаратов. Большинству пациентов с АГ необходимо комбинированное лечение.*

Повышенное АД – это ведущий ФР ССЗ, который вносит наибольший вклад в структуру преждевременной смертности населения во всем мире и в России [405, 406]. Распространенность повышенного АД, классифицируемое как АГ при уровне АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., среди взрослого населения разных стран составляет 30-45% [407], в России – 43% [408]. За период с 2003 по 2013 гг. распространенность АГ в РФ среди женщин снизилась с 42,1% до 39,6%, тогда как среди мужчин, напротив, существенно возросла с 36,7% до 47,3%, что, вероятно, связано с ростом распространенности у них ожирения [408].

Повышенное АД является одним из наиболее важных ФР МИ и других цереброваскулярных заболеваний, ИБС, ХСН, ХБП, ФП и ЗПА [102]. Риск смерти или инсульта линейно повышается от уровней АД 90 мм рт.ст. и выше для систолического и 75 мм рт.ст. и выше – для диастолического [50].

АГ часто сочетается с другими кардиоваскулярными ФР, такими как курение, низкая ФА, избыточная МТ, ожирение, СД, гиперхолестеринемия. Их сочетание приводит к существенному повышению суммарного риска фатальных ССО. В то же время эффективный контроль АГ, особенно у лиц с высоким ССР, признан в качестве одной из наиболее эффективных профилактических стратегий, в том числе с экономической точки зрения [406]. Тем не менее, эффективность контроля АГ остается недостаточной в абсолютном большинстве стран, в том числе и в России [406, 409-411].

Абсолютные преимущества снижения САД зависят от абсолютного риска и конкретной степени снижения САД, при условии, что более низкие уровни САД переносимы и безопасны. Выбор тактики определяется категорией АГ (оптимальное, нормальное, высокое нормальное, степени от 1 до 3, а также изолированная систолическая АГ), определенной по уровню клинического (офисного) АД в положении сидя, амбулаторному суточному мониторингованию АД (СМАД) или средним значениям АД в домашних условиях. Динамика АД на протяжении жизни у женщин отличается от таковой у мужчин, что потенциально может привести к повышению риска ССЗ при более низких пороговых значениях АД [412, 413]. Алгоритм SCORE2 не может быть использован у пациентов с вторичными и более редкими формами АГ, такими как первичный гиперальдостеронизм.

9.1. Диагностика и классификация АГ

Скрининг и диагностика АГ должны осуществляться в медицинских учреждениях. АД классифицируется в соответствии с клиническими (офисными) измерениями (Таблица 23), которые приблизительно соответствуют значениям, полученным в ходе суточного мониторирования АД (СМАД) или при домашнем мониторировании АД (ДМАД) пациентом в домашних условиях (Таблица 24). АГ диагностируют, если уровень клинического (офисного) АД пациента на 2-х и более визитах при 2-кратном измерении $\geq 140/90$ мм рт.ст. О наличии АГ при оценке результатов суточного мониторирования СМАД свидетельствует среднесуточное АД $\geq 130/80$ мм рт.ст., при самостоятельном измерении пациентом в домашних условиях – АД $\geq 135/85$ мм рт.ст. (Таблица 24).

Таблица 23

Определение и классификация уровней АД*

Категория	Систолическое АД (мм рт.ст.)		Диастолическое АД (мм рт.ст.)
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120-129	и/или	80-84
Высокое нормальное	130-139	и/или	85-89
АГ I степени	140-159	и/или	90-99
АГ II степени	160-179	и/или	100-109
АГ III степени	≥ 180	и/или	≥ 110
Изолированная систолическая артериальная гипертензия**	≥ 140	и/или	<90

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление

Примечание:* уровень АД до начала лечения; ** Изолированная систолическая артериальная гипертензия классифицируется на 1, 2, 3 степени по уровню систолического АД

Таблица 24

Пороговые уровни АД для диагностики артериальной гипертензии по данным различных методов измерения

Категория	Систолическое АД (мм рт.ст.)		Диастолическое АД (мм рт.ст.)
Клиническое или офисное АД	≥ 140	и/или	≥ 90
СМАД			
Дневное АД	≥ 135	и/или	≥ 85
Ночное АД	≥ 120	и/или	≥ 70
Среднесуточное АД (24-ч среднее)	≥ 130	и/или	≥ 80
Домашнее АД	≥ 135	и/или	≥ 85

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, СМАД – суточное мониторирование АД

9.1.1. Измерение артериального давления

9.1.1.1. Измерение клинического (офисного) АД

Клиническое (офисное) АД следует измерять в стандартных условиях с использованием аускультативных, полуавтоматических и автоматических сфигмоманометров, которые должны быть сертифицированы, калиброваны и должны проверяться каждые 6 месяцев. Автоматические сфигмоманометры не следует использовать у пациентов с ФП. АД измеряется в покое после 5-минутного отдыха (или 30-минутного, если процедуре измерения АД предшествовала значительная физическая/эмоциональная нагрузка, курение, потребление кофеинсодержащих напитков или прием пищи). Пациент должен сидеть в удобной позе, рука должна находиться на уровне сердца – на столе под углом 45 градусов к туловищу. АД измеряют в области плеча манжетой, соответствующей обхвату плеча пациента. Измерение АД манжетой, не соответствующей размеру плеча пациента, приводит к существенному искажению результатов. Манжета накладывается на плечо так, чтобы ее нижний край был на 2 см выше локтевого сгиба. Для оценки уровня АД на каждой руке следует выполнить три измерения с интервалом 1-2 мин. Существуют разные точки зрения в отношении необходимого количества измерений. Действующие в настоящее время рекомендации РКО и ESC по АГ предлагают рутинно делать два измерения и добавлять третье при разнице между первыми значениями АД >10 мм рт.ст. [354, 414]; в более новом документе Европейского общества по артериальной гипертензии рекомендуется делать три измерения, но если оба первых значения соответствуют нормальному диапазону, третье измерение можно опустить [415]. За конечное (регистрируемое) значение принимается среднее арифметическое от двух последних измерений (Таблица 25). Если АД у пациента повышается незначительно или эпизодически, необходимо проводить повторные измерения АД в течение нескольких месяцев для более точной диагностики и принятия решения о начале терапии.

Таблица 25

Рекомендации по измерению клинического (офисного) артериального давления

До начала измерения АД пациент должен находиться в положении сидя в спокойной комфортной обстановке в течение 5 мин

Следует произвести три измерения АД с интервалами в 1-2 мин, дополнительное измерение необходимо только в том случае, если первые два результата отличаются

друг от друга на >10 мм рт.ст. Регистрируется АД, являющееся средним из двух последних измерений
Дополнительные измерения АД могут потребоваться у пациентов с нестабильными значениями АД вследствие нарушений ритма, например, при наличии ФП. В этих случаях следует использовать ручной аускультативный метод измерения АД, поскольку большинство автоматических устройств не валидированы для измерений АД у больных с ФП
У большинства больных следует использовать стандартную манжету (12-13 см шириной и 35 см длиной), однако необходимо иметь манжеты большего и меньшего размеров, которые рекомендуется использовать у более полных (окружность плеча >32 см) и худых пациентов (окружность плеча <26 см)
Манжета должна располагаться на уровне сердца, при этом необходимо обеспечить поддержку спины и руки пациента для того, чтобы избежать мышечного напряжения и изометрической физической нагрузки, приводящей к повышению АД
Для определения систолического и диастолического АД аускультативным методом следует использовать фазы I и V (внезапное уменьшение/исчезновение) тонов Короткова, соответственно
При первом посещении измерьте АД на обеих руках, чтобы выявить возможные различия между руками. Используйте руку пациента с более высоким значением
У всех пациентов при первом посещении оцените АД через 1 мин и 3 мин после вставания из положения сидя, чтобы исключить ортостатическую гипотензию
Измерения АД в положении лежа и стоя также следует учитывать при последующих посещениях у пожилых людей, пациентов с СД и при других состояниях, при которых часто может возникать ортостатическая гипотензия. Начальная ортостатическая гипотензия может возникнуть менее чем через 1 мин после вставания и ее может быть трудно обнаружить с помощью обычных методов измерения
Для исключения аритмии следует оценить частоту сердечных сокращений и пропальпировать пульс пациента

Определение и классификация уровней АД у лиц старше 18 лет представлена в Таблице 24. Если значения САД и диастолического АД (ДАД) попадают в разные категории, то степень тяжести АГ оценивается по более высокой категории [414]. Изолированная систолическая АГ (САГ) имеет степени 1, 2 или 3 в соответствии со значениями САД в указанных диапазонах.

9.1.1.2. Измерение клинического (офисного) АД в автоматическом режиме без присутствия медицинского персонала

Повторные автоматизированные измерения АД в кабинете врача могут улучшить воспроизводимость. Если пациент находится в кабинете один без наблюдения, автоматическое измерение АД может уменьшить или устранить эффект “белого халата”. Значения АД оказываются при этом ниже, чем во время обычного измерения в кабинете

врача, и примерно схожи с результатами, получаемыми при дневном амбулаторном мониторинге АД или при домашнем измерении [354].

9.1.1.3. Внеофисное измерение АД

АД вне лечебного учреждения оценивается с помощью СМАД или ДМАД самим пациентом. Оно обычно ниже, чем офисное АД [415]. Для качественного ДМАД следует подробно разъяснить пациенту правила изменения АД, которые подробно описаны выше. Методики внеофисного мониторинга АД (СМАД и ДМАД) должны рассматриваться как взаимно дополняющие, а не альтернативные методы, так как предоставляют разную информацию о профиле АД и риске пациента. Внеофисные измерения АД важны для оценки эффективности лечения АГ и повышения приверженности пациентов к терапии.

Значения, полученные при СМАД и ДМАД, тесно связаны с прогнозом заболевания, при этом наиболее сильным предиктором считают уровень АД в ночное время [416].

9.1.2.1. Амбулаторное суточное мониторирование АД

СМАД – это среднее значение повторных автоматических измерений АД в дневное и ночное время в течение 24 часов и более. СМАД является более точным предиктором ПОМ и клинических исходов, чем клиническое (офисное) АД, выявляет АГ «белого халата» и маскированную АГ. Диагностические пороговые уровни АГ при СМАД ниже, чем при измерении клинического (офисного) АД (Таблица 24) [354].

9.1.2.2. Домашнее мониторирование АД

Домашнее измерение АД считается наиболее предпочтительным методом для долгосрочного мониторинга пациентов на антигипертензивной терапии (АГТ). Среди преимуществ этого подхода следует назвать его широкую доступность и дешевизну, возможность выявления скрытой АГ и АГ «белого халата», недостаточного контроля или, наоборот, избыточного снижения АД на фоне терапии, улучшения приверженности и, соответственно, контроля АД. В то же время, домашнее измерение не дает информации об АД во сне и во время работы, у некоторых пациентов может быть причиной тревожности, а также увеличивает риск самостоятельного изменения пациентом схемы лечения.

В наиболее свежей версии европейских рекомендаций по измерению АД [415] предлагается следующая методика домашнего мониторинга АД:

- Следует использовать валидизированные электронные (осциллометрические) тонометры с манжетой на плечо. При выборе прибора следует отдавать предпочтение моделям с возможностью автоматического сохранения и усреднения результатов

множественных измерений или с возможностью передачи данных через интернет или на другие устройства. Приборы для измерения АД на запястье или пальце, а также устройства для измерения без манжеты не имеют достаточной точности и не рекомендуются, хотя в исключительных случаях при невозможности использования обычной манжеты (у людей с очень большой окружностью плеча) допускается использование валидизированных моделей с манжетой на запястье. Механические тонометры, использующие аускультативный метод, также не рекомендуются для самоконтроля. Следует выбрать адекватный размер манжеты, исходя из инструкции к конкретному прибору;

- Рекомендации по условиям измерения АД и положению пациента аналогичны таковым для офисного измерения;
- С диагностической целью и перед каждым визитом к врачу рекомендуется производить измерения утром и вечером в течение 7 дней (минимум – 3 дня, в течение которых должно быть сделано не менее 12 измерений). Измерения следует делать до еды; если пациент находится на АГТ – то также до приема таблеток. Каждый раз следует производить два измерения с интервалом в 1 мин;
- Следует отбросить все значения первого дня и подсчитать среднее арифметическое от всех оставшихся измерений. Как следует из Таблицы 25, значение среднего домашнего АД $\geq 135/85$ мм рт.ст. указывает на наличие АГ, напротив, диагностическая ценность отдельных значений очень мала;
- В рамках долгосрочного наблюдения пациентов на медикаментозной АГТ рекомендуется делать двукратные самостоятельные измерения не реже 1-2 раз в месяц и не чаще 1-2 раз в неделю. Клинические показания к амбулаторному или домашнему мониторингованию приведены в Таблице 26.

Таблица 26

Показания для домашнего или амбулаторного мониторингования АД

Состояния, при которых наиболее часто встречается АГ “белого халата”, в том числе: - АГ 1 степени по данным клинических (офисных) измерений АД - Выраженное повышение клинического (офисного) АД без признаков поражения органов-мишеней
Состояния, при которых наиболее часто встречается маскированная АГ, в том числе: - Высокое нормальное клиническое (офисное) АД - Нормальное клиническое (офисное) АД у пациентов с поражением органов-мишеней и высоким ССР
Постуральная и постпрандиальная гипотензия у больных, получающих или не получающих лечение

Обследование по поводу резистентной АГ
Оценка контроля АД, особенно при лечении больных высокого риска
Чрезмерное повышение АД при физической нагрузке
Значимая вариабельность клинического (офисного) АД
Оценка симптомов возможной гипотензии на фоне лечения
Специальные показания для выбора СМАД вместо домашнего мониторинга АД: - Оценка показателей АД в ночное время и степень его снижения (например, подозрение на наличие ночной АГ при синдроме ночного апноэ, ХБП, СД, АГ при эндокринной патологии или автономной дисфункции)

Если АГ заподозрена, диагноз должен быть подтвержден с помощью повторных измерений клинического (офисного) АД или с помощью СМАД или ДМАД (Рис. 8).

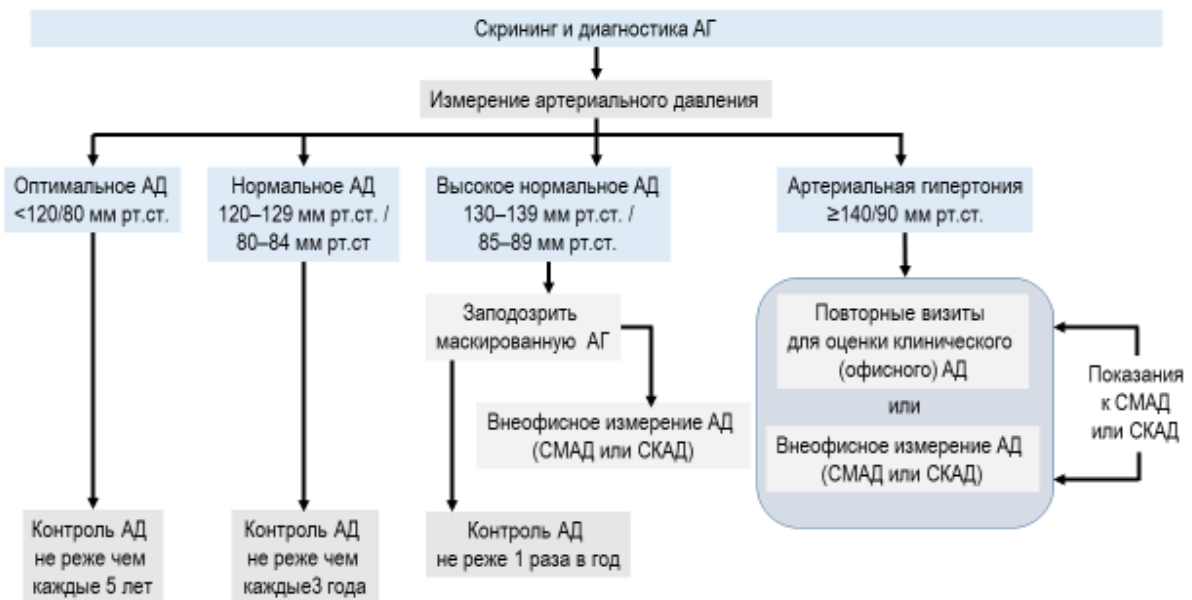


Рис.8. Скрининг и диагностика АГ

9.1.3. АГ «белого халата» и маскированная АГ

При АГ «белого халата» регистрируется повышенное АД во время визита к врачу и нормальные значения АД по данным СМАД или ДМАД. Она встречается у 30-40% пациентов. Риск, связанный с АГ «белого халата» ниже, чем при устойчивой гипертензии, но может быть выше, чем у пациентов с нормальным давлением. Людям с АГ «белого халата» следует рекомендовать изменение образа жизни, чтобы снизить ССР, а также измерение АД не реже одного раза в 2 года с помощью СМАД или ДМАД из-за большой частоты перехода к устойчивой гипертензии. Рутинное медикаментозное лечение АГ «белого халата» не показано.

Маскированная АГ диагностируется у пациента, не получающего лечение, у которого регистрируется нормальное клиническое (офисное) АД и повышенные значения по данным СМАД или ДМАД. Эти пациенты часто имеют ПОМ и ССР, соответствующий риску у пациентов с устойчивой АГ. Такой вариант чаще встречается у молодых людей и у лиц с высоким нормальным клиническим (офисным) АД. При маскированной АГ рекомендуется изменение образа жизни и решение вопроса о медикаментозном лечении для контроля АД «вне офиса» с периодическим мониторингом АД, обычно с помощью ДМАД.

9.2. Диагностическое обследование при АГ

Алгоритм рутинного обследования пациентов с АГ должен включать определение следующих показателей: гемоглобин и/или гематокрит, уровень глюкозы натощак и/или HbA1c, уровень липидов крови: ОХ, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ; уровень калия и натрия крови; уровень мочевого кислоты крови; уровень креатинина крови и подсчет СКФ; показатели функции печени. Анализ мочи должен включать общий анализ мочи (осадок мочи, протеинурия) и определение отношения альбумин/креатинин.

Наряду с осмотром это обследование направлено на:

- Оценку ФР ССЗ, сердечной, сосудистой или почечной патологии;
- Выявление признаков ПОМ, например, гипертрофии левого желудочка, патологии почек или ретинопатии;
- Оценку потенциальных вторичных причин АГ, например, гиперальдостеронизма или феохромоцитомы (Таблица 27). Также такими причинами могут быть употребление психоактивных веществ (например, кокаина), препаратов, которые могут повышать АД (циклоспорин, симпатомиметики, препараты лакрицы и пр.) [354].

Эхокардиография показана пациентам с изменениями на ЭКГ и целесообразна в тех случаях, когда результат может повлиять на принятие клинического решения. Осмотр глазного дна рекомендуется при АГ 2-3 степени и всем пациентам с СД. Для рестратификации ССР возможно дополнительно использование методик визуализации сосудов.

Таблица 27

Характеристики, повышающие вероятность наличия вторичной АГ

Развитие АГ 2 степени в молодом возрасте (<40 лет) или любой степени в детском возрасте
Внезапное повышение АД у пациентов с ранее подтвержденной длительной нормотензией

Резистентная АГ (неконтролируемая АГ, несмотря на терапию оптимальными или максимально переносимыми дозами трех и более препаратов, включая диуретик, и подтвержденная ДМАД или СМАД)
Тяжелая (3 степени) АГ или неотложные состояния, связанные с АГ
Наличие значимого поражения органов-мишеней
Клинические или биохимические признаки наличия эндокринной причины АГ или ХБП
Клинические признаки обструктивного апноэ во сне
Симптомы возможной феохромоцитомы или семейный анамнез феохромоцитомы

9.3. Изменения образа жизни для снижения АД или/и уменьшения сердечно-сосудистого риска

Оздоровление образа жизни показано всем пациентам с высоким нормальным АД или АГ, поскольку оно может отсрочить необходимость медикаментозного лечения и усилить эффективность антигипертензивной терапии. Важно отметить, что оздоровление образа жизни не только способствует снижению АД, но и обеспечивает дополнительные медицинские преимущества.

9.4. Начало медикаментозной терапии

Решение вопроса о начале терапии для профилактики ССЗ основывается на абсолютном ССР, модификаторах риска, оценке пользы от лечения, наличии старческой астении и предпочтениях пациента. Это же относится и к АГ. Медикаментозное лечение АГ 1 степени (САД 140-159 мм рт.ст.) имеет доказательства уровня А в снижении ССР. Однако у более молодых пациентов абсолютный 10-летний ССР часто невелик, тогда как абсолютный выигрыш от снижения САД на 10 мм рт.ст. на протяжении всей жизни может быть достаточно заметным (Рис. 9 (пожизненная польза снижения САД на 10 мм рт. ст. на основе модели LIFE-CVD)). В этой связи следует учитывать пользу от лечения на протяжении всей жизни и обсуждать ее перед началом лечения. При использовании модели LIFE-CVD следует иметь в виду, что на данный момент она валидизирована для стран с низким и умеренным риском и должна недооценивать пользу, которую получают пациенты из стран с очень высоким риском, к которым относится РФ. Наличие ПОМ также является основанием для инициации терапии при 1 степени АГ. При АГ 2 степени или выше (САД >160 мм рт.ст.) терапия должна быть рекомендована не только потому, что пожизненная польза от снижения АД у таких пациентов практически всегда высока, но и потому что она снижает риск развития ПОМ, которое является основой коморбидности – ХБП, геморрагического инсульта или ХСН.

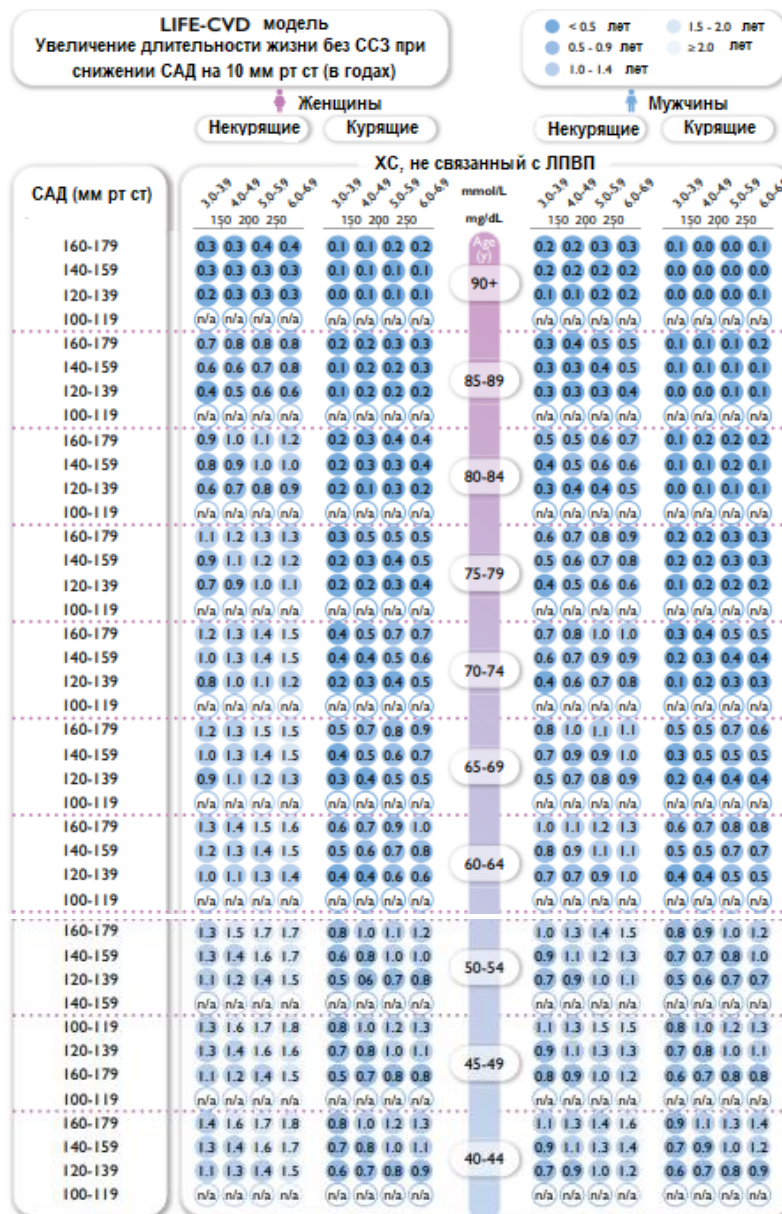


Рис. 9. Польза в отношении продолжительности жизни от снижения АД на 10 мм рт.ст. у практически здоровых людей на основании следующих факторов риска: курение в настоящее время, пол, возраст, САД, ХС не связанный с ЛВП

Примечание: Модель в настоящее время валидизирована для стран с низким и умеренным риском. Польза выражается в виде "медианы лет ожидаемой продолжительности жизни без ИМ или МИ, увеличенной вследствие снижения САД на 10 мм рт.ст.; рассчитывается путем оценки пожизненного ССР с помощью модели LIFE-CVD, умноженного на отношение рисков (0,8), взятого из метаанализа эффективности снижения АД. При снижении АД на 20 мм рт.ст. эффект будет приблизительно в два раза больше и т.д.

Для индивидуальной оценки пожизненной пользы можно использовать эту таблицу или электронную версию LIFE-CVD через приложение ESC CVD risk.app или <https://u-prevent.com/>.

Сокращения: АД – артериальное давление, н/а – не применимо, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ССР – сердечно-сосудистый риск, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

ХС, не связанный с ЛВП - рассчитывается путем вычитания ХС ЛВП из общего холестерина.

LIFE-CVD = LIFETIME-perspective CardioVascular Disease

9.5. Целевой уровень АД

При лечении больных АГ важнейшей задачей является достижение целевого уровня АД. Следует обратить внимание на то, что целевой уровень АД отличается у разных категорий пациентов.

В качестве первого шага у всех пациентов рекомендовано достижение целевого САД <140 мм рт.ст. и ДАД <90 мм рт.ст. [354,414]. У пациентов 18-69 лет целевыми уровнями САД является 120-130 мм рт.ст., хотя ряд пациентов может достигать более низких значений и в таких случаях при нормальной переносимости коррекции терапии не требуется. У пациентов >70 лет целевое значение САД составляет <140 мм рт.ст. со снижением до 130 мм рт.ст. при хорошей переносимости. Достижение этих целевых показателей лечения безопасно у большинства пожилых пациентов и ассоциируется со значительным снижением риска МИ, ХСН и смерти от ССЗ [417]. Более низкое САД в группе интенсивного лечения в исследовании SPRINT (в среднем 124 мм рт.ст.), вероятно, отражает обычный диапазон клинического (офисного) САД 130-139 мм рт.ст. [418]. Однако очевидно, что для очень пожилых людей (>80 лет) и пациентов с астенией доказательства целесообразности более строгих целевых значений менее убедительны. Кроме того, в этих группах пациентов может быть трудно достичь рекомендованных целевых значений АД из-за плохой переносимости или побочных эффектов [417]. Рекомендуемые целевые значения АД в разных категориях пациентов представлены в Таблице 28. Первым шагом во всех группах является снижение АД <140 мм рт.ст. Следующие оптимальные уровни перечислены ниже.

Таблица 28

Рекомендуемые целевые значения АД

Возраст	Целевые значения офисного САД (мм рт.ст.)				
	АГ	+ СД	+ ХБП	+ИБС	+ инсульт/ТИА
18-69лет	120-130	120-130	120-130*	120-130	120-130
	<i>Более низкие значения САД допустимы при переносимости</i>				
≥ 70 лет	<140 мм рт.ст. со снижением до 130 при переносимости				
	<i>Более низкие значения САД допустимы при переносимости</i>				
Целевое значение ДАД (мм рт.ст.)	<80 для всех пациентов на терапии				

Сокращения: ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, САД – систолическое артериальное давление, ТИА – транзиторная ишемическая атака, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек

Примечание: *[419, 420]

В связи с тем, что на данный момент отсутствуют исследования с клиническими

конечными точками, в которых в качестве контроля терапии использовались бы СМАД или ДМАД, целевые значения АД по СМАД и ДМАД экстраполируются из данных наблюдательных исследований. Уровень клинического (офисного) САД 130 мм рт.ст. на фоне лечения, вероятно, соответствует САД 125 мм рт. ст. при 24-часовом СМАД и САД <130 мм рт. ст. при домашнем мониторинговании [354].

9.6. Антигипертензивная терапия

Самым важным фактором получения пользы является степень снижения АД. Терапия одним лекарственным препаратом редко обеспечивает оптимальный контроль АД.

Начальную терапию комбинацией двух препаратов следует рассматривать в качестве стандарта лечения АГ [421-423]. Единственным исключением являются пациенты с исходным АД, близким к рекомендуемому целевому уровню, которые могут достичь этого показателя с помощью одного препарата, или очень старые (>80 лет), а также ослабленные пациенты, которые лучше перенесут более мягкое снижение АД. Начальная комбинированная терапия, даже если это комбинация низких доз препаратов, более эффективна для снижения АД, чем монотерапия, быстрее снижает АД и уменьшает гетерогенность ответа. Более того, начальная комбинированная терапия не увеличивает риск побочных эффектов [422]. Начало лечения с двух препаратов также помогает преодолеть инерцию терапии, когда пациенты в течение длительного времени остаются на одном препарате, несмотря на неадекватный контроль АД [421].

Стратегия применения фиксированных комбинаций для лечения АГ

Низкая приверженность к приему препаратов, снижающих АД, является основной причиной плохого контроля АД и напрямую зависит от количества таблеток [423]. Комбинированная терапия с применением одной таблетки (если таковая имеется) является предпочтительной стратегией. Эта стратегия позволяет достичь контроля АД у большинства пациентов [412, 422].

Рекомендуемый алгоритм медикаментозного лечения: пять основных классов лекарственной терапии, снижающих АД, показали эффективность в уменьшении сердечно-сосудистых событий; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов (БКК) и тиазидные или тиазидоподобные диуретики.

На основании результатов многоцентровых рандомизированных исследований сделан вывод о том, что ни один из основных классов антигипертензивных препаратов не имеет существенного преимущества в плане снижения АД [354].

Рекомендуемый алгоритм лечения, основанный на данных доказательной медицины и практических соображениях (например, наличии комбинированных препаратов), а также патофизиологическое обоснование, изображен на Рис. 10 [354]. Предпочтительной стартовой терапией для большинства пациентов с АГ является комбинация ИАПФ или БРА с БКК или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком. Для тех, у кого требуется усиление терапии до трех препаратов, следует использовать комбинацию ИАПФ или БРА с БКК и тиазидных/тиазидоподобным диуретиком [422]. Бета-блокаторы следует использовать при наличии особых показаний (например, стенокардия, ИМ в анамнезе, нарушения ритма, ХСН или как альтернативу ИАПФ или БРА у женщин детородного возраста).

Ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) - представитель класса – валсартан/сакубитрил). Блокада ренин-ангиотензиновой системы (РААС) при одновременной активации системы деградации натрийуретических пептидов обеспечивает дополнительное снижение АД на любом шаге антигипертензивной терапии и может оказывать дополнительные органопротективные свойства. В соответствии с инструкцией, препарат можно использовать в режиме монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами, кроме ИАПФ и БРА. Однако, он не является полным эквивалентом монотерапии, поскольку имеет двойной механизм действия и превосходит по силе эффекта блокаторы рецепторов к ангиотензину II. В то же время, препарат не может рассматриваться и как стандартная фиксированная комбинация, поскольку предстает собой надмолекулярный комплекс [424]. Препарат может быть успешно использован в ситуации, когда БРА недостаточно эффективны. Валсартан/сакубитрил может применяться как альтернатива блокаторам РААС у больных с резистентной АГ, когда стандартные подходы в виде сочетания блокады РААС, БКК и диуретиков с добавлением спиронолактона исчерпаны [425]. АРНИ рекомендованы в качестве антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и СН со сниженной ФВЛЖ для снижения риска СС событий и госпитализаций по причине СН [426, 427]. Инициация терапии АРНИ вместо ИАПФ/БРА рекомендуется у пациентов с АГ и СН со сниженной ФВЛЖ, госпитализированных по причине декомпенсации ХСН после стабилизации параметров гемодинамики для дальнейшего снижения риска госпитализаций из-за СН и смерти [427]. При назначении АРНИ для лечения АГ необходимо учитывать его

экономическую доступность для пациентов/системы здравоохранения и ограниченный опыт применения в условиях реальной клинической практике в РФ.

Комбинация ИАПФ и БРА и АРНИ с ИАПФ или БРА не рекомендуются из-за отсутствия дополнительных преимуществ и повышенного риска осложнений [428].

Рекомендуется специфическая модификация лечебного алгоритма у пациентов с АГ и ИБС, ХБП, ХСН и ФП [354].

Лечение АГ I-II стадий

ЦЕЛЬ:

<140/90 мм рт.ст., при хорошей переносимости <130/80 мм рт.ст., но не <120/70 мм рт.ст.

Каждый шаг терапии 2-4 недели для достижения целевого АД за 3 месяца

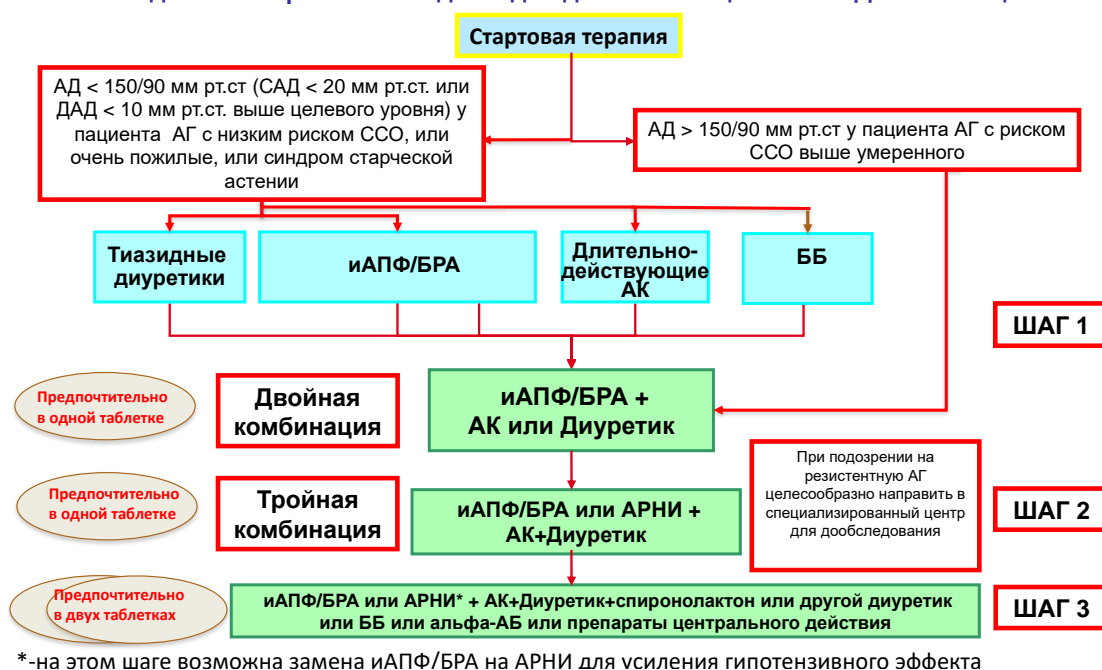


Рис. 10. Ключевые препараты для лечения АГ. Алгоритм подходит для большинства пациентов с ПОМ, а также может быть использован при лечении пациентов с цереброваскулярной болезнью, СД или заболеваниями периферических артерий

Сокращения: АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина, БКК – блокатор кальциевых каналов, ССО – сердечно-сосудистые осложнения, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ФП – фибрилляция предсердий

9.7. Резистентная гипертензия

Резистентной считается АГ, при которой назначенное лечение – изменение образа жизни и рациональная комбинированная антигипертензивная терапия с применением адекватных доз не менее 3-х препаратов, включая диуретик (но не антагонист минералкортикоидных рецепторов (АМКР)), не приводит к достижению целевого уровня АД, с подтверждением при помощи СМАД или ДМАД. Резистентная АГ отмечается

приблизительно у 1 из 10 пациентов с АГ. Эти люди имеют особенно высокий риск сердечно-сосудистых и почечных осложнений.

Всем пациентам с резистентной АГ рекомендовано усиление мероприятий по изменению образа жизни, особенно ограничение употребления соли с целью достижения целевого уровня АД [429], оптимизация терапии диуретиками [429-432], добавление к проводимой терапии спиронолактона в дозах 25-50 мг/сут для достижения целевого уровня АД [432, 433].

Спиронолактон – наиболее эффективный препарат для снижения АД при резистентной АГ при добавлении к существующему лечению, однако следует учитывать риск гиперкалиемии у пациентов с ХБП и скоростью клубочковой фильтрации <45 мл/мин/м² и уровнем калия в крови $>4,5$ ммоль/л. Возможным подходом к снижению риска гиперкалиемии являются калий-связывающие препараты [434], однако на данный момент они не доступны в РФ.

При непереносимости спиронолактона рекомендовано добавление других диуретиков, включающих более высокие дозы тиазидных/тиазидоподобных диуретиков, или петлевые диуретики, добавление бисопролола или доксазозина [432, 435], или препаратов центрального действия. Применение спиронолактона противопоказано пациентам с СКФ ≤ 30 мл/мин и концентрацией калия в плазме ≥ 5 ммоль/л из-за риска гиперкалиемии. Петлевые диуретики следует использовать вместо тиазидных/тиазидоподобных при СКФ <30 мл/мин.

9.8. Лечение АГ у женщин

Диагностика и лечение АГ у женщин аналогичны таковым у мужчин, за исключением женщин детородного возраста или во время беременности, из-за возможных побочных эффектов некоторых лекарств на плод, особенно в первом триместре. Кроме того, следует учитывать влияние пероральных контрацептивов на риск развития или утяжеления течения АГ [354].

9.9. Продолжительность лечения и наблюдение

Лечение АГ не имеет ограничений по сроку, поскольку прекращение терапии приводит к возврату АД на прежние уровни. У некоторых пациентов, успешно изменивших образ жизни, возможно постепенное снижение количества препаратов и их дозировок. После того, как АД стабилизировалось и контролируется, визиты ко врачу необходимо проводить не

реже одного раза в год с целью контроля других ФР ССЗ, функции почек и ПОМ. При ухудшении контроля АД у пациента с прежде хорошим контролем следует учитывать возможные проблемы с приверженностью. Самостоятельное измерение АД с помощью ДМАД помогает вовлечь пациента и может улучшить контроль АД. ДМАД необходимо для мониторинга контроля АД у пациентов с эффектом "белого халата" или маскированной АГ. В настоящее время все активнее для контроля АД используются дистанционные технологии, включая телемедицинские консультации и различные приложения для пациентов [436].

Таблица 29

Рекомендации по лечению АГ

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Классификация АД			
Рекомендуется классифицировать АД на оптимальное, нормальное, высокое нормальное и АГ 1-3 степени в соответствии с клиническим (офисным) АД	I	C	[354]
Диагностика АГ			
Для определения степени и стабильности повышения уровня АД рекомендовано проводить измерения АД в медицинском учреждении у всех пациентов с повышением АД	I	B	[437-439]
<ul style="list-style-type: none"> • Рекомендуется проводить измерения АД в медицинском учреждении на обеих руках, по крайней мере, во время первого визита пациента для выявления возможного поражения артерий (в первую очередь атеросклеротического), ассоциированного с более высоким СС риском 	I	A	[440]
<ul style="list-style-type: none"> • Проведение методов измерения АД вне медицинского учреждения (СМАД и ДМАД) рекомендуется в отдельных клинических ситуациях: при выявлении гипертонии белого халата и маскированной АГ с целью оценки эффективности лечения и выявления возможных побочных эффектов 	I	A	[430, 438, 441]
Оценка поражения органов-мишеней (ПОМ)			
Для выявления ПОМ всем пациентам рекомендуется исследование креатинина сыворотки, СКФ, электролитов, мочевой кислоты сыворотки и АКС, а также ЭКГ в 12 отведениях. При наличии на ЭКГ признаков дисфункции ЛЖ рекомендуется ЭХОКГ. Оценка глазного дна или визуализация сетчатки рекомендуется пациентам со 2 и 3 степенью АГ и всем пациентам с АГ и СД	I	B	[442-445]
Пороговые значения для инициации лекарственной терапии АГ			
Больным АГ 1 степени рекомендуется начинать терапию на основании абсолютного ССР, оценки	I	C	[446, 447]

пользы в отношении продолжительности жизни от снижения АД и наличия ПОМ			
Для пациентов с АГ 2 степени и выше при любом уровне ССР рекомендуется незамедлительное начало антигипертензивной лекарственной терапии	I	A	[167, 446]
Целевые уровни клинического (офисного) АД			
Всем пациентам с АГ, получающим лечение, независимо от возраста и степени риска, рекомендуется в качестве первого целевого уровня снижать АД до значений <140/90 мм рт. ст., а при условии хорошей переносимости — до целевого уровня 130/80 мм рт. ст. или ниже, в связи с доказанными преимуществами в плане снижения риска сердечно-сосудистых осложнений	I	A	[446, 448]
Целевое значение САД для большинства пациентов 18-69 лет, получающих терапию, составляет 120-130 мм рт.ст.	I	A	[418, 446, 448, 449]
Целевое значение САД у пациентов ≥70лет, получающих терапию, 130-139 мм рт.ст. при условии хорошей переносимости	I	A	[446, 448, 450]
У всех пациентов, получающих терапию, рекомендовано снижение ДАД до целевых значений 70–79 мм рт. ст.	I	A	[418, 451, 452]
Лечение АГ: изменение образа жизни			
Оздоровление образа жизни рекомендовано всем лицам с высоким нормальным АД и выше	I	A	
Лечение АГ: медикаментозная терапия			
Всем пациентам с АГ (кроме пациентов низкого риска с АД <150/90 мм рт. ст., пациентов ≥80 лет, пациентов с синдромом старческой астении) в качестве стартовой терапии рекомендована комбинация антигипертензивных препаратов, предпочтительно фиксированная, для улучшения приверженности к терапии. Предпочтительные комбинации должны включать блокатор ренин-ангиотензиновой системы (РААС) и дигидропиридиновый БКК или диуретик	I	B	[421, 422, 453-457]
Пациентам, не достигшим целевого АД на фоне двойной комбинированной терапии, рекомендуется тройная комбинация, как правило, блокатора РААС с БКК и тиазидовым/тиазидоподобным диуретиком, предпочтительно в форме фиксированной комбинации	I	A	[422, 458, 459]
Если АД не контролируется комбинацией из трех препаратов, терапию следует усилить добавлением спиронолактона или, при непереносимости, других диуретиков, таких как амилорид или прочих диуретиков в высоких дозировках, альфа-блокаторов	I	B	[418, 434, 460]

или бета-блокаторов, или препаратов центрального действия.			
Не рекомендуется комбинация из двух блокаторов РААС	III	A	[461, 462]
Контроль сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ			
Терапия статинами рекомендуется многим пациентам с АГ	См. соответствующие секции		
Дезагрегантная терапия у пациентов с АГ показана для вторичной профилактики	См. соответствующие секции		

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска. АКС — альбумин-креатининовое соотношение, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, АКС — альбумин-креатинин соотношение, БКК — блокатор кальциевых каналов, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, ПОМ — поражение органов-мишеней, РААС — ренин-ангиотензиновая система, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое артериальное давление, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭХОКГ - эхокардиография

10. Дислипидемия

Ключевые положения

- *Повышенный уровень ХС ЛНП в плазме крови является одним из основных ФР развития атеросклероза;*
- *Снижение уровня ХС ЛНП на каждый 1,0 ммоль/л сопровождается 20-25% снижением риска нефатального ИМ и смерти от ССЗ;*
- *Низкий уровень ХС ЛВП ассоциируется с повышенным ССР, однако мероприятия, направленные на повышение ХС ЛВП, не приводят к снижению риска;*
- *Интенсивность вмешательств по коррекции липидного профиля зависит от уровня ССР;*
- *В целях скрининга и общей оценки риска уровни липидов можно определять в крови, взятой не натощак;*
- *Уровни ХС нЛВП и аполипопротеида В (апоВ) можно рассматривать в качестве приоритетных мишеней терапии у больных с СД и лиц с гипертриглицеридемией.*

Транспорт липидов в организме, прежде всего ХС и ТГ, носит направленный характер и осуществляется белково-липидными комплексами, называемыми липопротеинами. Липопротеиды низких плотностей (апоВ-содержащие) транспортируют липиды из мест их синтеза и/или всасывания (печень/кишечник) в клетки, где есть потребность в этих веществах, осуществляя так называемый прямой транспорт липидов, в частности, ХС. Липопротеиды высокой плотности (апоА1-содержащие) осуществляют обратный транспорт ХС, удаляя его избыток из клеток и транспортируя в печень для выведения из организма в составе желчных кислот.

Основным переносчиком ХС в плазме крови являются ЛНП, которые считаются потенциально атерогенными. Роль ТГ-богатых липопротеидов, к которым относятся хиломикроны, крупные липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП) и их ремнанты, а также липопротеид(а) (Лп(а)) в настоящее время привлекает пристальное внимание исследователей.

Причинно-следственная связь ХС ЛНП и других апоВ-содержащих липопротеидов с ССЗ продемонстрирована в генетических, наблюдательных и интервенционных исследованиях [23]. Длительное снижение ХС ЛНП ассоциировалось со снижением риска ССЗ [23], независимо от типа гиполипидемической терапии [24]. Холестерин, не относящийся к липопротеидам высокой плотности (ХС неЛВП), включает все атерогенные (апоВ-содержащие) липопротеиды и рассчитывается по формуле: ХС неЛВП = общий холестерин – ХС ЛВП. Связь ХС неЛВП с ССЗ и ССР сопоставима с таковой для ХС ЛНП и апоВ [24, 25, 463, 464]. ХС неЛВП используется в обновленных Шкалах SCORE2 и SCORE2-OP.

ХС ЛВП имеет U-образную связь с риском ССЗ и смертностью. Исследования с Менделевской рандомизацией и интервенционные клинические исследования не доказали уменьшение ССР в ответ на повышение уровня ХС ЛВП плазмы [465-468]. Однако ХС ЛВП используется для уточнения оценки риска с помощью SCORE2.

Результаты генетических, патологоанатомических, эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований доказали, что дислипидемия, в первую очередь, гиперхолестеринемия, играет ключевую роль в развитии атеросклероза [23, 121]. Таким образом, важной целью профилактики заболеваний, связанных с атеросклерозом, является снижение ХС ЛНП и поддержание его на целевом уровне в течение всей жизни.

10.1. Липиды

Накопление в субэндотелиальном пространстве ЛНП и других апоВ-липопротеидов является основным пусковым событием атерогенеза [23]. Метаанализ клинических исследований доказал снижение ССР пропорционально абсолютному снижению уровня ХС ЛНП, независимо от способа коррекции, с соблюдением принципа «чем ниже, тем лучше» [25], при этом даже очень низкие значения ХС ЛНП, достигнутые на гиполипидемической терапии, не вызывают опасений в отношении развития значимых побочных эффектов.

10.1.1. Измерение липидов и липопротеидов

10.1.1.1. Измерения натошак и не натошак

Для определения липидов взятие крови может проводиться не натощак, полученные результаты имеют такую же прогностическую ценность, как и полученные натощак. Исключение составляют пациенты с ранее диагностированным метаболическим синдромом, СД или гипертриглицеридемией (Таблица 30).

Таблица 30

Рекомендации по определению уровня липидов в крови

Предпочтительно не натощак – в большинстве случаев, в том числе:	Может потребоваться определение натощак, если:
<ul style="list-style-type: none"> • Первичный липидный скрининг • Оценка сердечно-сосудистого риска • Пациенты с ОКС^а • Дети • Больные СД (из-за риска гипогликемии)^б • Пожилые пациенты • Пациенты на стабильной лекарственной терапии • Предпочтения пациента 	<ul style="list-style-type: none"> • Уровень ТГ не натощак >5,0 ммоль/л (440 мг/дл) • Диагностированная гипертриглицеридемия, контролируемая врачом-липидологом • Медикаментозный контроль гипертриглицеридемии • Лечение панкреатита, обусловленного гипертриглицеридемией • Назначение терапии, которая может вызвать выраженную гипертриглицеридемию • Необходимость в дополнительных анализах натощак (глюкоза)^в или при мониторинге лекарственной терапии

Примечания:

^аПонадобится дополнительное тестирование, поскольку при ОКС уровни липидов снижены

^бВ состоянии натощак может не выявляться диабетическая гипертриглицеридемия

^вВо многих странах в крови натощак проводят анализ очень ограниченного количества показателей, например, глюкоза, однако в ряде других стран определение глюкозы натощак заменяют измерение уровня гликированного гемоглобина, что не требует состояния натощак

Если у пациента крайне высокие значения показателей липидного профиля, необходимо исключить наследственный генез дислипидемии (Таблица 31).

Таблица 31

Опасные (жизнеугрожающие) показатели липидного профиля

Показатель	Опасные концентрации	Направление пациента в липидную клинику или к врачу-липидологу
Триглицериды	>10 ммоль/л (>880 мг/дл ^а)	Синдром хиломикронемии: высокий риск острого панкреатита
ХС ЛНП	>13 ммоль/л (>500 мг/дл ^а)	Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: очень высокий ССР
ХС ЛНП	>5 ммоль/л (>190 мг/дл ^а)	Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия: высокий ССР

ХС ЛНП у детей	>4 ммоль/л >(155 мг/дл ^а)	Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия: высокий ССР
Лп(а)	>150 мг/дл (>99 перцентиль)	Очень высокий ССР (развития ИМ, стеноза клапана аорты)
ХС ЛНП	<0,3 ммоль/л	Наследственная абеталипопротеидемия
Апо В	<10 мг/дл	
ХС ЛВП	<0,2 ммоль/л	Наследственная гипоальфалипопротеидемия (дефицит лецитинхолестеринацилтрансферазы)
Апо А1	<10 мг/дл	

10.1.1.2. Измерение холестерина липопротеидов низкой плотности

ХС ЛНП можно измерять напрямую, но в большинстве исследований и во многих лабораториях ХС ЛНП рассчитывается по формуле Фридвальда:

- в ммоль/л: ХС ЛНП = общий холестерин - ХС ЛВП – ТГ/2,2;
- в мг/дл: ХС ЛНП = общий холестерин – ХС ЛВП – ТГ/5.

Расчет действителен только при концентрации ТГ <4,5 ммоль/л (400 мг/дл) и неточен, если ХС ЛНП <1,3 ммоль/л (50 мг/дл). У пациентов с низким уровнем ХС ЛНП и/или гипертриглицеридемией (≤800 мг/дл) доступны альтернативные формулы [469, 470] или прямое измерение ХС ЛНП.

10.1.1.3. Холестерин не липопротеидов высокой плотности

Значение ХС неЛВП рассчитывается путем вычитания ХС ЛВП из ОХ, не зависит от уровня ТГ, может определяться не натошак и в качестве целевого показателя, поскольку отражает информацию обо всех апоВ-содержащих липопротеидах (Таблица 32) [471].

Таблица 32

Соответствие ХС неЛВП и аполипопротеида В целевым значениям ХС ЛНП

ХС ЛНП	ХС неЛВП	Аполипопротеид В
2,6 ммоль/л (100 мг/дл)	3,4 ммоль/л (131 мг/дл)	100 мг/дл
1,8 ммоль/л (70 мг/дл)	2,6 ммоль/л (100 мг/дл)	80 мг/дл
1,4 ммоль/л (55 мг/дл)	2,2 ммоль/л (85 мг/дл)	65 мг/дл

10.1.1.4. Аполипопротеин В

АпоВ является белком-переносчиком всех атерогенных липопротеидов и позволяет оценить их концентрацию, особенно при повышенном уровне ТГ. Но в среднем содержание апоВ коррелирует с уровнем ХС ЛНП [472] (Таблица 32). Отношение аполипопротеин В/аполипопротеин А1 не рекомендуется для использования оценки ССР.

10.1.1.5. Липопротеид(а)

Лп(а) – это уникальная частица, состоящая из ЛНП-подобного компонента и аполипопротеида(а), структурно гомологичного плазминогену, а также окисленных фосфолипидов. Особенности структуры Лп(а) обуславливают его атерогенные, тромбогенные, провоспалительные свойства. Целым рядом генетических и наблюдательных исследований, их метаанализов доказана причинно-следственная связь между повышенным уровнем Лп(а) и ССЗ, включая аортальный стеноз, и ранним развитием атеросклероза. У каждого взрослого целесообразно определение уровня Лп(а) для оценки дополнительного ССР, особенно при раннем развитии атеросклероза, даже при отсутствии гиперлипидемии. Нет единой точки зрения о пороговых значениях Лп(а): 30 или 50 мг/дл.

10.1.2. Определение целевых уровней липидов

10.1.2.1. Целевые значения ХС ЛНП

Таблица 33

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б
Пошаговый подход к интенсификации лечения рекомендуется у здоровых лиц с высоким или очень высоким ССР, а также пациентов с установленным АССЗ и/или СД с учетом ССР, пользы от лечения, модификаторов риска, сопутствующих заболеваний и предпочтений пациентов	I	C

Сокращения: ССР – сердечно-сосудистый риск, СД – сахарный диабет, АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболеваний

Для достижения целевых уровней липидов гиполипидемическая терапия может быть поэтапной, но при очень высоком риске можно сразу начинать с комбинации препаратов. Интенсификация лечения необходима, если используются неоптимальные дозы статинов. Установлен целевой уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) для пациентов с АССЗ или без АССЗ, но с очень высоким риском, и <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) для лиц с высоким риском. Столь низкое целевое значение было установлено на основании последних исследований с менделевской рандомизацией, 80 метаанализов [473], рандомизированных исследований с ингибиторами пропротеинконвертазы субтилизина/кексина типа 9 (PCSK9) [474-476].

Для пациентов с АССЗ, у которых в течение 2 лет наблюдается любое повторное ССО при приеме максимально переносимой дозы статинов, может рассматриваться еще более низкий целевой уровень ХС ЛНП <1,0 ммоль/л (40 мг/дл). Отсутствуют различия в снижении относительного риска между мужчинами и женщинами, пациентами молодого и старшего

возраста (по крайней мере, в возрасте до 75 лет), между пациентами с СД и без него [25].

10.1.2.2. Липопротеиды, богатые триглицеридами, и их ремнанты

Целевые значения ТГ отсутствуют, но считается, что достижение уровня <1,7 ммоль/л (150 мг/дл) ассоциировано более низким риском развития ССЗ.

10.1.2.3 Холестерин липопротеидов высокой плотности

На сегодняшний день в клинических исследованиях не получено доказательств пользы повышения уровня ХС ЛВП, исходя из чего не предлагаются конкретные целевые значения. Тем не менее, при низком уровне ХС ЛВП следует сделать дополнительный акцент на соблюдении здорового образа жизни (диета, физическая активность, отказ от курения).

10.2. Стратегии контроля дислипидемий

Перед началом лечения необходимо исключить вторичную дислипидемию, поскольку лечение основного заболевания может скорректировать гиперлипидемию, и в ряде случаев гиполипидемическая терапия не понадобится. Вторичные дислипидемии также могут быть вызваны гипотиреозом, злоупотреблением алкоголем, СД, синдромом Кушинга, заболеваниями печени и почек, а также приемом лекарств (например, кортикостероидов). Оздоровление образа жизни имеет главенствующее значение для всех пациентов с гиперлипидемией.

10.2.1. Стратегии снижения холестерина липопротеидов низкой плотности

10.2.1.1. Модификации питания и образа жизни

Питание влияет на развитие АССЗ либо напрямую, либо через другие ФР – повышение уровней липидов, глюкозы и АД. Более высокое потребление фруктов, овощей, орехов, бобовых, рыбы, растительных масел, йогурта и цельнозерновых продуктов, наряду с меньшим потреблением красного и переработанного мяса, продуктов с высоким содержанием рафинированных углеводов и соли, связано с более низкой частотой ССО [477]. Замена животных жиров, включая молочный, растительными и ПЖК может снизить риск ССЗ [245].

10.2.1.2. Препараты для лечения дислипидемий

Доступные в России гиполипидемические препараты включают ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзимА-редуктазы (статины), фибраты, селективные ингибиторы абсорбции холестерина (эзетимиб) и ингибиторы PCSK9. Приблизительное снижение уровня ХС ЛНП относительно исходного в зависимости от типа лечения показано в

Таблице 34 и может широко варьироваться, в связи с чем требуется контрольный анализ липидного профиля через 4-6 недель после начала лечения или изменение лечебной стратегии. Рекомендации по фармакологическому снижению уровня ХС ЛНП для лиц моложе 70 лет приведены в Таблице 35, для лиц старше 70 лет – в Таблице 37.

Таблица 34

Степень снижения ХС ЛНП при различной гиполипидемической терапии

Лечение	Среднее снижение ХС ЛНП
Терапия статинами умеренной интенсивности	≈ 30%
Высокоинтенсивная терапия статинами	≈ 50%
Высокоинтенсивная терапия статинами + эзетимиб	≈ 65%
Ингибитор PCSK9	≈ 60%
Ингибитор PCSK9 + высокоинтенсивный статин	≈ 75%
Ингибитор PCSK9 + высокоинтенсивный статин + эзетимиб	≈ 85%
Аферез липопротеидов	≈ 75%

Адаптировано из [478]

Таблица 35

Рекомендации по снижению уровня ХС ЛНП для лиц моложе 70 лет

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Рекомендуется назначение высокоинтенсивных режимов терапии статинами до максимально переносимой дозы для достижения целевых показателей ХС ЛНП, установленных для конкретной группы риска	I	A	[479, 480]
Целевой уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л и снижение ≥ 50% от исходных значений при очень высоком риске	IIa	C	[479-481]
Целевой уровень ХС ЛНП <1,8 ммоль/л и снижение ≥50% от исходных значений при высоком риске	IIa	C	[479-481]
Целевой уровень ХС ЛНП <1,4ммоль/л и снижение ≥50% от исходных значений при АССЗ	I	A	[473-475, 479, 481, 482]
Если целевые уровни не достигнуты при приеме максимально переносимой дозы статинов, рекомендуется комбинация с эзетимибом	I	B	[473]

Для первичной профилактики у пациентов очень высокого риска без СГХС, не достигающих целевых значений ХС ЛНП на максимально переносимой дозе статинов и эзетимиба, может быть рассмотрена комбинация с ингибиторами PCSK9	IIb	C	
Для вторичной профилактики пациенты с АССЗ, не достигающие целевых значений ХС ЛНП на максимально переносимой дозе статинов в комбинации с эзетимибом, должны получать ингибиторы PCSK9	I	A	[474, 475]
У пациентов с СГХС и очень высоким риском (с АССЗ или наличием прочих больших ФР), не достигающих целевые значения на максимально переносимой дозе статина и эзетимиба, рекомендована комбинированная терапия с ингибитором PCSK9	I	C	
Если терапия статинами плохо переносится, следует назначить эзетимиб	IIa	B	[473, 483-485]
При непереносимости статинов применить ингибитор PCSK9 в дополнение к эзетимибу	IIb	C	[483, 484,486]
Терапия статинами не рекомендована у женщин до менопаузы, планирующих беременность или не использующих адекватную контрацепцию	III	C	

Адаптировано из [478]

Сокращения: АССЗ – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ХС ЛНП - холестерин липопротеидов низкой плотности, PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9

10.2.1.2.1. Статины

Статины уменьшают уровень ХС ЛНП, тем самым снижая заболеваемость и смертность от АССЗ, а также необходимость в реваскуляризации миокарда. Статины также снижают уровень ТГ и могут уменьшить риск панкреатита. Статины – препараты первого выбора при повышенном риске АССЗ [25] без увеличения смертности от других причин [481]. Польза от применения статинов существенно перевешивает риски развития побочных эффектов [487]. Миалгия развивается у 5-10% пациентов, но симптомы, как правила мягкие и преходящие. Миопатия и рабдомиолиз регистрируются крайне редко. При назначении нужно учитывать сопутствующие заболевания и терапию пациента. Риск развития СД 2 типа зависит от дозы статинов, однако соблюдение здорового образа жизни, включая контроль МТ, его минимизирует. Регулярный контроль печеночных ферментов не показан, частота повышения их уровня более 3 верхних границ нормы отмечается менее, чем в 1% случаев. В случае появления побочных эффектов предусмотрен переход на другой статин или использование

низких доз в сочетании с препаратом иного действия.

10.2.1.2.2. Ингибиторы абсорбции холестерина (эзетимиб)

Эзетимиб применяется в дополнение к статинам или при их непереносимости. По данным интервенционных и генетических исследований препарат обеспечивает дополнительное и безопасное снижения ССР [24, 488].

10.2.1.2.3. Ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9 типа

Ингибиторы PCSK9 (моноклональные антитела к PCSK9), в частности, алирокумаб и эвалокумаб, снижают уровень ХС ЛНП до 60% как при монотерапии, так и при присоединении к статинам и/или эзетимибу, то есть их эффективность не зависит от остальной терапии. Кроме того, ингибиторы PCSK9 снижают уровень ТГ, Лп(а), повышают ХС ЛВП и аполипопротеин А-I [474, 475, 489]. Алирокумаб и эвалокумаб приводят к значимому уменьшению риска ССО на 15% [474, 475]. Инклисиран, представляющий малую интерферирующую рибонуклеиновую кислоту, обеспечивает длительную блокаду синтеза PCSK9 и безопасно снижает уровень ХС ЛНП на 50-55% при подкожном введении дважды в год, как на фоне статинов, так и при монотерапии [490].

10.2.2. Стратегии контроля триглицеридов плазмы крови

Гипертриглицеридемия может быть первичной и вторичной. В последнем случае ТГ могут снижаться за счет изменения образа жизни и коррекции ФР или заболеваний. ССР возрастает при уровне ТГ натощак $>1,7$ ммоль/л (150 мг/дл) [491]. Назначение терапии (статины, фибраты и n-3 ПЖК) может рассматриваться только у пациентов высокого и очень высокого риска с уровнем ТГ $>2,3$ ммоль/л (200 мг/дл). Доступные медикаментозные средства включают фибраты и омега-3-ПЖК (Таблица 36).

10.2.2.1. Фибраты

Фибраты приводят к снижению уровня ТГ до 45%. Ретроспективный анализ РКИ и недавние когортные исследования показали значимое снижение ССР при назначении фенофибрата лицам с СД, метаболическим синдромом и/или очень высоким риском [25]. Для снижения риска развития панкреатита у пациентов с уровнем ТГ >10 ммоль/л (>900 мг/дл), необходимо сочетание терапии с немедикаментозными мероприятиями (ограничение алкоголя, компенсация СД, гипотиреоза, отмена терапии эстрогенами и т.д.). При первичной СГХС или тяжелой смешанной гиперлипидемии следует направить пациента к липидологу или в липидный центр.

10.2.2.2. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

При повышенном уровне ТГ, препараты омега-3 ПЖК в дозах 2-4 г/сут приводят к его снижению на 15-45%. Снижение ССР отмечается при дозах омега-3 ПЖК 1-4 г/сут. Данные исследований по влиянию омега-3 ПЖК на исходы противоречивы. Эйкозапентаеновая кислота в дозе 4 г/сут снижает риск ССО на 25%, однако отсутствует в России.

Таблица 36

Рекомендации по лекарственной терапии пациентов с гипертриглицеридемией

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Статины рекомендованы в качестве препаратов выбора первой линии для снижения ССР у пациентов высокого риска с гипертриглицеридемией: ТГ >2,3 ммоль/л (200 мг/дл)	I	C	[492]
У пациентов, принимающих статины с достижением целевого ХС ЛНП, но с ТГ >2,3 ммоль/л можно рассмотреть назначение фенофибрата	IIb	B	[493-495]
У пациентов высокого и очень высокого риска с ТГ >1,5 ммоль/л, несмотря на терапию статинами и изменение образа жизни, может рассматриваться назначение n-3 ПЖК в комбинации со статинами	IIb	B	[107]

Адаптировано из [478]

Сокращения: ПЖК – полиненасыщенные жирные кислоты, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

10.3. Коррекция дислипидемии в отдельных группах

10.3.1 Женщины

Снижение частоты ССО пропорционально снижению ХС ЛНП в ммоль/л, эффекты гиполипидемических препаратов одинаковы у женщин и мужчин [25]. Однако женщинам репродуктивного возраста в период планирования беременности, беременности и кормления грудью рекомендована отмена гиполипидемической терапии.

10.3.2 Пожилые пациенты (≥70 лет)

Пороговый возраст для определения «пожилых лиц» – старше 70 лет (в рекомендациях ESC/EAS по дислипидемии от 2019 г. – 75 лет [478]). В клинической практике на этот порог влияет биологический возраст, при этом истинный возраст может быть на 5 лет больше или меньше 70 лет. У пожилых пациентов ХС ЛНП сохраняет свою значимость как ФР ССЗ [496], а статины и другие гиполипидемические препараты снижают ССР сопоставимо с

молодыми [497, 498], однако польза статинов у пациентов без АССЗ сомнительна. В России возраст старше 70 лет отражает очень высокий ССР без АССЗ, что может служить основанием для инициации гиполипидемической терапии для первичной профилактики, принимая во внимание модификаторы риска, астению, сопутствующие заболевания и предпочтения пациента. В случае нарушения функции почек или риска лекарственного взаимодействия следует титровать дозу статинов.

Таблица 37

Рекомендации по лечению дислипидемий у пожилых лиц (≥70 лет)

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Терапия статинами у пожилых пациентов с АССЗ рекомендуется в соответствии с теми же принципами, что и у молодых	I	A	[497,498]
Инициация терапии статинами в качестве первичной профилактики у лиц ≥70 лет может быть рассмотрена, если риск высокий или очень высокий	IIb	B	[497, 498]
Рекомендуется стартовать с низких дозировок статинов при значимом снижении функции почек и/или потенциальном лекарственном взаимодействии	I	C	

Адаптировано из [478]

Сокращения: АССЗ – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание

10.3.3. Сахарный диабет

Снижение ХС ЛНП у пациентов с СД всегда ассоциировано со снижением ССР, подход к контролю липидов поэтапный, с учетом риска, пожизненной пользы, сопутствующих заболеваний и предпочтений пациентов (Таблица 38).

Таблица 38

Рекомендации по лечению дислипидемий при сахарном диабете

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
У пациентов с СД 2 типа и очень высоким риском (например, с доказанным АССЗ и/или тяжелым ПОМ ^c) показана интенсивная гиполипидемическая терапия со снижением ХС ЛНП ≥ 50% от исходных значений и <1,4ммоль/л (55 мг/дл)	I	A	[479-481, 499,500]

Пациентам в возрасте >40 лет с СД 2 типа и высоким риском показана гиполипидемическая терапия со снижением ХС ЛНП \geq 50% от исходных значений и <1,8 ммоль/л (70 мг/дл)	I	A	[499,500]
Терапия статинами может быть рекомендована у лиц \leq 40 лет с СД 1 или 2 типа и ПОМ и/или ХС ЛНП >2,6 ммоль/л (100 мг/дл), если не планируется беременность	IIb	C	
Если целевые уровни ХС ЛНП не достигнуты, рекомендуется комбинация статинов с эзетимибом и/или ингибитором PCSK9	IIa	B	[473,501]

Адаптировано из [478]

Сокращения: АССЗ – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ПОМ – поражение органов-мишеней, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

* Тяжелое ПОМ включает СКФ <45 мл/мин/1,73 м²; СКФ 46-79 мл/мин/1,73 м² плюс микроальбуминурия; протеинурия; наличие микрососудистого поражения трех областей (например, альбуминурия + ретинопатия + нейропатия).

10.3.4. Хроническая болезнь почек

У пациентов с ХБП ССР всегда высокий или очень высокий, соответственно, им показана терапия статинами или статинами в комбинации с эзетимибом [500]. Пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности гиполипидемическая терапия не рекомендуется, за исключением случаев, когда она уже проводится (Таблица 39).

Таблица 39

Рекомендации по контролю липидов у пациентов с умеренной и тяжелой хронической болезнью почек

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Рекомендовано использование статинов или комбинации статинов и эзетимиба у пациентов с 3-5 стадией ХБП, не нуждающихся в диализе	I	A	[485, 501,502]
У пациентов с ХБП, особенно с АССЗ, которые на момент инициации диализа получают терапию статинами или комбинацию статины/эзетимиб, рекомендовано продолжение терапии	IIa	C	
У пациентов с ХБП на диализе, не имеющих АССЗ, инициация терапии	III	A	[503,504]

статинами не рекомендуется

Адаптировано из [478]

Сокращения: ХБП – хроническая болезнь почек, АССЗ – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ХБП – хроническая болезнь почек

10.3.5. Вторичная дислипидемия

Дислипидемия может быть вторичной, связанной с различными заболеваниями, в первую очередь, с гипотиреозом. Вторичная дислипидемия может отмечаться также при избыточном потреблении алкоголя, СД, синдроме Кушинга, заболеваниях печени и почек и приеме ряда препаратов (например, кортикостероидов).

10.3.6. Семейная гиперхолестеринемия

Уровень ХС ЛНП >4,9 ммоль/л (190 мг/дл) требует исключения потенциальной СГХС. При наличии раннего АССЗ или отягощенного семейного анамнеза следует заподозрить СГХС и при более низком уровне ХС ЛНП. Для постановки диагноза гетерозиготной СГХС рекомендуется использовать Голландские клинические критерии наследственной гиперхолестеринемии (Таблица 40). Пациенты с гомозиготной СГХС встречаются редко, они должны наблюдаться в липидных центрах, к ним эти критерии неприменимы.

Таблица 40

Голландские критерии семейной гиперхолестеринемии

Критерий (выбрать только один наиболее подходящий из группы; диагноз основан на общей сумме полученных баллов)	Баллы
1) Семейный анамнез	
Родственники первой линии с известным ранним дебютом ИБС и сосудистых заболеваний (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) или с уровнем ХС ЛНП >95-го перцентиля	1
Ксантомы сухожилий и/или дуги роговицы у родственников первой линии или дети <18 лет с уровнем ХС ЛНП >95-го перцентиля	2
2) Анамнез	
Пациенты с ранним дебютом ИБС (мужчины <55 лет, женщины <60 лет)	2
Пациенты с ранним дебютом (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) цереброваскулярной болезни и ЗПА	1
3) Физикальное обследование	
Ксантозматоз сухожилий	6
Дуга роговицы в возрасте до 45 лет	4
4) Уровень ХС ЛНП (без терапии)	
ХС ЛНП ≥8,5 ммоль/л (≥326 мг/дл)	8
ХС ЛНП 6,5-8,4 ммоль/л (251-325 мг/дл)	5
ХС ЛНП 5,0-6,4 ммоль/л (191-250 мг/дл)	3
ХС ЛНП 4,0-4,9 ммоль/л (155-190 мг/дл)	1
5) Анализ ДНК	

Выберите только одну группу баллов, самую высокую, диагностика основана на общем количестве баллов

- “Определенный” диагноз СГХС требует >8 баллов
- “Вероятный” диагноз СГХС требует 6-8 баллов
- “Возможный” диагноз СГХС требует 3-5 баллов

11. Сахарный диабет

Ключевые положения

- Изменение образа жизни (здоровое питание, контроль МТ, повышение ФА) и обучение принципам управления заболеванием являются неотъемлемой частью лечения и должны проводиться на всем протяжении заболевания;
- Интенсивный контроль гипергликемии снижает риск микрососудистых осложнений и в меньшей степени ССЗ. Целевые значения гликемического контроля (ГК) должны определяться индивидуально и не должны быть строгими для пожилых, ослабленных пациентов, при длительном течении СД и наличии АССЗ;
- Метформин является наиболее изученным препаратом для инициации медикаментозной терапии СД 2 типа. Его следует использовать в составе сахароснижающей терапии на всем протяжении лечения при условии переносимости препарата и отсутствии противопоказаний;
- У пациентов с высоким риском АССЗ или наличием АССЗ, ХСН, ХБП включение в схему лечения арГПП-1 или иНГЛТ-2 является болезнью-модифицирующим подходом к лечению. Если целевые значения ГК были достигнуты с использованием других средств, следует рассмотреть возможность включения в схему лечения препаратов из групп арГПП-1 или иНГЛТ2 с подтвержденными преимуществами, заменив ими иные препараты;
- У пациентов с СД активное лечение АГ с достижением целевых значений снижает риск макро- и микрососудистых осложнений. Целевой уровень САД для большинства пациентов <140 мм рт.ст. Снижение целевого САД до 130 мм рт.ст. еще в большей степени уменьшает риск инсульта, ретинопатии и альбуминурии и должно достигаться у некоторых пациентов;
- Лечение дислипидемии является ключевым механизмом снижения риска ССЗ при СД 1 и 2 типа.

В РФ, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД. По данным федерального регистра СД в РФ на 01.01.2022 г. состояло на диспансерном учете 4 871 863 человека (3,3% населения), из них: 92,3% (4 498 826) с СД 2 типа, 5,6% (271 468) – СД 1 типа и 2,1% (101 569) – другими типами СД, в том числе 9 729 женщин с гестационным СД [505]. Однако результаты российского эпидемиологического исследования NATION показали, что диагностируется только 54% случаев заболевания СД 2 типа [506]. Реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 10 млн человек (около 7% населения), при этом каждый второй

не осведомлен о наличии у него заболевания. Полезным для выявления лиц с высоким риском СД 2 типа может быть опросник FINDRISC (особенного внимания требуют лица с суммой баллов ≥ 12) (Приложение 2).

11.1. Сердечно-сосудистый риск

СД является независимым ФР ССЗ. Наличие СД повышает риск развития ИМ в 2,4 раза [507]. Дебют СД в более молодом возрасте ассоциирован с более высоким риском развития осложнений заболевания [508]. При наличии диабета у больных ИБС, они имеют значительно более высокий риск ССО и меньшую продолжительность жизни.

У больных СД не следует применять Шкалу SCORE с целью оценки риска. Используемая Российской ассоциацией эндокринологов классификация категорий риска у пациентов с СД приведена в Таблице 41 и применяется для определения индивидуальных целевых значений ХС ЛНП [505].

Таблица 41

Категории сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД и целевые уровни ХС ЛНП

Категория риска	Категория пациентов	ХС ЛНП, ммоль/л
Очень высокого риска	Пациенты с АССЗ <i>или</i> Пациенты с поражением других органов-мишеней ¹ <i>или</i> Пациенты с 3 и более основными ФР ССЗ ² <i>или</i> Пациенты с ранним началом СД 1 типа (в возрасте ≤ 10 лет) с длительностью СД > 20 лет	$< 1,4$
Высокого риска	Пациенты без ПОМ с длительностью СД ≥ 10 лет <i>или</i> Пациенты без ПОМ с 1 или 2 основными ФР ССЗ <i>или</i> Любые другие пациенты, не соответствующие категориям очень высокого и среднего риска	$< 1,8$
Среднего риска	Пациенты молодого возраста (СД 1 типа < 35 лет или СД 2 типа < 50 лет) с длительностью СД < 10 лет без ПОМ и без ФР ССЗ	$< 2,6$

Примечание: ХС ЛНП - холестерин липопротеидов низкой плотности.

¹ Протеинурия, рСКФ < 45 мл/мин/1,73м², рСКФ 45-59 мл/мин/1,73м² + микроальбуминурия, гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) или ретинопатия.

² Возраст пациента (СД 1 типа ≥ 35 лет или СД 2 типа ≥ 50 лет), артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, ожирение.

11.2. Рекомендации по модификации образа жизни у больных СД

Модификация образа жизни и поведенческих ФР, являясь основой профилактики и управления СД, уменьшает будущие микро- и макрососудистые риски пациентов.

Большинство пациентов СД 2 типа имеют избыточную МТ, контроль которой является важнейшим компонентом лечения. Пациентам с избыточной МТ/ожирением с целью умеренного снижения МТ рекомендуется ограничение калорийности рациона. Это обеспечивает положительные эффекты в отношении ГК, липидного профиля и АД, особенно в ранний период заболевания. Идеального процентного соотношения калорий, получаемых из белков, жиров и углеводов для всех пациентов с СД не существует. Более важным, чем точные пропорции белков, жиров и углеводов, является преобладание в рационе богатых клетчаткой овощей, фруктов и цельнозерновых продуктов, использование в качестве источников белка продуктов с низкой жирностью. Резкие нефизиологические ограничения в питании и голодание противопоказаны.

Полезным для снижения МТ может быть максимальное ограничение жиров (прежде всего животного происхождения и особенно транс-жиров) и сахаров, умеренное ограничение (в размере половины привычной порции) продуктов, состоящих преимущественно из сложных углеводов (крахмалов) и белков, при этом неограниченное потребление продуктов с минимальной калорийностью (в основном овощей, богатых водой и клетчаткой). Следует ограничить потребление соли и алкоголя. Для снижения ССР может быть полезен средиземноморский тип питания, и, в частности, продукты, богатые МЖК. Для достижения хорошего ГК важен учет потребления углеводов.

Принципиальное значение имеет увеличение ФА. Достижение контроля МТ наиболее эффективно при одновременном увеличении ФА и проведении обучающих программ. Физические нагрузки следует подбирать индивидуально, с учетом возраста больного, имеющихся осложнений СД, сопутствующих заболеваний, а также переносимости. Преимущественно рекомендуется аэробная ФА продолжительностью 30-60 минут, предпочтительно ежедневно, но не менее 3 раз в неделю. Суммарная продолжительность – не менее 150 минут в неделю. Следует учитывать, что у больных СД, получающих инсулин или пероральные сахароснижающие препараты, стимулирующие секрецию инсулина (и крайне редко – другие сахароснижающие средства), ФА может вызвать гипогликемию. Поскольку курение увеличивает риск развития ИМ и других ССЗ, отказ от курения является необходимым у больных СД.

11.3. Индивидуальные цели терапии: контроль гликемии

У пациентов с СД 1 типа интенсивный ГК снижает риск микро- и макрососудистых осложнений [509]. У пациентов с СД 2 типа важность строгого контроля гликемии была показана в знаковом исследовании UKPDS: интенсивный контроль гликемии обеспечивал снижение ССР у пациентов с впервые выявленным диабетом, которые, что важно отметить, не принимали гипотензивные и гиполипидемические препараты [510].

Впоследствии были проведены три крупных исследования ADVANCE, ACCORD и VADT с целью доказать преимущества интенсивного (в том числе до целевого уровня HbA1c <6,0%) контроля гликемии для снижения ССР у больных СД 2 типа. Однако исследование ACCORD было досрочно остановлено в связи с неожиданным увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности в группе интенсивного контроля гликемии, а в исследовании VADT была получена тенденция к увеличению сердечно-сосудистой смертности [452,511]. Эти результаты привели к пересмотру подходов к безопасности чрезмерно строгого ГК и риска тяжелых гипогликемий, особенно у пожилых лиц и больных с ССЗ, и обусловили внедрение в современные терапевтические алгоритмы индивидуализированных подходов к целям сахароснижающей терапии.

Для большинства взрослых пациентов с СД адекватным является целевой уровень HbA1c менее 7,0%.

Выбор индивидуальных целей лечения зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, функциональной зависимости, наличия АССЗ и риска тяжелой гипогликемии.

Ниже приведен алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по показателю HbA1c, используемый Российской ассоциацией эндокринологов (Таблица 42), а также соответствие целевых значений HbA1c пре- и постпрандиальному уровню глюкозы плазмы (Таблица 43) [505].

Таблица 42

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии¹ по уровню гликированного гемоглобина

Клинические характеристики / риски	Категории пациентов	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
				Функционально независимые	Функционально зависимые		
					Без старческой астении и/или деменции	Старческая астения и/или деменция	Завершающий этап жизни
Нет АССЗ ³ и/или риска тяжелой гипогликемии ⁴		< 6,5% ²	< 7,0%	7,5%	< 8,0%	< 8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть АССЗ и/или риск тяжелой гипогликемии		< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%			

При низкой ожидаемой продолжительности жизни (< 5 лет) цели лечения могут быть менее строгими

Примечание: ¹ Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам

² В соответствии со стандартами DCCT [506]: до 6%

³ АССЗ: ИБС (ИМ, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой)

⁴ Основные критерии риска тяжелой гипогликемии: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП СЗ-5, деменция.

Примечание: Следует учитывать, что биологический и паспортный возраст часто не совпадают, поэтому определения молодого, среднего и пожилого возраста относительно условны. В то же время существует понятие «ожидаемой продолжительности жизни» (ОПЖ), которая в большей степени, чем возраст, позволяет определить общее состояние пациента и клиническую значимость развития осложнений. Даже в пожилом возрасте ОПЖ может быть достаточно высокой и в этих случаях не следует допускать завышения индивидуальных целей лечения.

Таблица 43

Соответствие целевых значений гликированного гемоглобина пре- и постпрандиальному уровню глюкозы плазмы¹

HbA1c, % ²	Глюкоза плазмы натощак/перед едой на ночь/ночью, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 часа после еды, ммоль/л
< 6,5	< 6,5	< 8,0
< 7,0	< 7,0	< 9,0
< 7,5	< 7,5	< 10,0
< 8,0	< 8,0	< 11,0
< 8,5	< 8,5	< 12,0

Примечание: ¹ Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам

² Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT [506]: до 6%

Пациенты с СД нуждается в многофакторном подходе, не ограничивающемся только контролем гликемии. Доказано, что при снижении HbA1c в среднем на 0,9%, за 5 лет достигается меньшее снижение ССР, чем при снижении показателей ХС или АД, достигаемых при приеме статинов и гипотензивных препаратов.

11.3.1. Сахароснижающая терапия

Исследования по оценке сердечно-сосудистой безопасности традиционных длительно используемых в клинической практике сахароснижающих средств, были проведены для метформина, сульфонилмочевины, глитазонов и инсулина. С 2008 г. проводится активное изучение влияния новых сахароснижающих препаратов на ССР [512], а результаты этих исследований, полученные для иНГЛТ-2 и аргПП-1, радикально изменили алгоритмы ведения пациентов с СД 2 типа, так как продемонстрировали сердечно-сосудистые и почечные преимущества использования представителей этих классов.

Наиболее изученным в качестве стартового сахароснижающего препарата в терапии СД 2 типа остается метформин. У пациентов с впервые выявленным СД и избыточной МТ, получавших метформин, произошло снижение связанных с диабетом любых клинических исходов на 32%, смертей, связанных с диабетом, на 42%, смертей по любой причине на 36% и по причине ИМ на 39% [511].

Препарат сульфонилмочевины гликлазид с модифицированным высвобождением показал нейтральный эффект в отношении риска ССО [513]. Однако в группе интенсивной терапии произошло 10% снижение риска макро- и микрососудистых событий. Другой сульфонилмочевинный препарат глибенкламид не рекомендуется к приему у лиц старше 60 лет в связи с высоким риском гипогликемий.

Клиническое применение росиглитазона (класс тиазолидиндионов) было в 2010 г. приостановлено в Европе и ограничено в США в связи с данными о повышении ССР на фоне его приема. Впоследствии, на основании повторной экспертной оценки результатов, ранее наложенные ограничения на использование препарата были отменены [514]. Глитазоны не должны использоваться у лиц с ХСН.

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4). Отсутствие повышения ССР у пациентов с СД 2 типа и имеющимися ССЗ или множественными ФР доказано для четырех препаратов из группы ингибиторов ДПП-4 [515-518]. Однако при применении саксаглиптина было выявлено увеличение частоты госпитализаций по поводу ХСН (необходимо соблюдение осторожности у данной когорты пациентов) [516].

Препараты новых классов сахароснижающих препаратов (аргПП-1 и иНГЛТ-2) в крупных РКИ продемонстрировали сердечно-сосудистые и почечные преимущества, безотносительно ГК. В связи с этим у пациентов с СД 2 типа с наличием АССЗ, ХСН, ХБП или с высоким риском АССЗ (применительно к выбору сахароснижающей терапии трактуется

следующим образом: возраст ≥ 55 лет с наличием $\geq 50\%$ стеноза коронарных, каротидных артерий или артерий нижних конечностей, или гипертрофия ЛЖ) включение в схему лечения арГПП-1 или иНГЛТ-2 с подтвержденными преимуществами является болезнью-модифицирующим подходом к лечению. При этом если у таких пациентов целевые значения ГК были достигнуты с использованием других средств, следует рассмотреть возможность включения в схему лечения препаратов из групп арГПП-1 или иНГЛТ2 с подтвержденными преимуществами, заменив ими иные препараты.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2)

В крупных РКИ, выполненных на различных популяциях пациентов с СД 2 типа (как с АССЗ, так и с множественными ФР ССЗ), иНГЛТ-2 показали следующие результаты:

- эмпаглифлозин в EMPA-REG Outcome (98% участников с АССЗ): снижение на 14% комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и МИ), снижение общей смертности на 32%, сердечно-сосудистой смертности на 38%, частоты госпитализации по поводу ХСН на 38% [519];

- канаглифлозин в программе CANVAS (65% участников с АССЗ и 35% с ФР): снижение на 14% комбинированной первичной конечной точки (см. выше), снижение частоты госпитализаций по поводу ХСН на 13% [520];

- дапаглифлозин в DECLARE-TIMI 58 (40% участников с АССЗ и 60% с ФР): тенденция к снижению комбинированной конечной точки, не достигшая статистической достоверности; снижение на 17% частоты комбинированной первичной конечной точки (госпитализации по поводу ХСН и/или сердечно-сосудистая смерть) [521];

- эртуглифлозин в VERTIS CV (99,9% участников с АССЗ): только снижение частоты госпитализаций по поводу ХСН на 30% (одна из вторичных конечных точек) при отсутствии различий по первичной конечной точке [522].

Метаанализ трех крупных РКИ показал, что препараты иНГЛТ-2 скорее всего обладают умеренными преимуществами в отношении больших ССО у пациентов с установленными АССЗ, и при этом значительными преимуществами в снижении госпитализаций по поводу ХСН и замедлении прогрессирования почечной недостаточности, независимо от наличия АССЗ или ХСН в анамнезе [523].

Во всех вышеперечисленных РКИ были показаны нефропротективные эффекты препаратов иНГЛТ-2. Кроме того, имеются и специальные исследования, посвященные влиянию препаратов этого класса на функцию почек [524, 525]. У пациентов с выраженной

альбуминурией канаглифлозин и дапаглифлозин показали значимое снижение комбинированной конечной точки (снижение СКФ на 50%, терминальная стадия ХБП, смерть от сердечно-сосудистых либо почечных причин) – при этом в исследовании дапаглифлозин исследовался в смешанной популяции пациентов с ХБП, включавшей лиц без СД 2 типа [524, 252]. В марте 2022 г. также было объявлено о досрочном завершении исследования EMPA-KIDNEY [526], которое было остановлено в связи с явной эффективностью эмпаглифлозина при ХБП различной этиологии (в том числе и на фоне СД), однако полностью результаты этого исследования еще не опубликованы. На основании этих данных рекомендуется включение ИНГЛТ-2 наряду с блокаторами РАС (ИАПФ /БРА) в терапию пациентов с СД 2 типа и ХБП (в том числе и без СД). При ограничениях в назначении ИНГЛТ-2 с целью нефропротекции могут быть назначены арГПП-1.

Важнейшим преимуществом ИНГЛТ-2 является улучшение течения ХСН, показанное в исследованиях по оценке ССР у пациентов с СД и АССЗ либо множественными ФР. В недавно завершившихся исследованиях DAPA-HF (с применением дапаглифлозина) и EMPEROR-REDUCED (с применением эмпаглифлозина) у лиц со сниженной ФВ ЛЖ (СНнФВ) <40% в дополнение к оптимальной терапии СН дапаглифлозин и эмпаглифлозин показали снижение госпитализаций по поводу СН / сердечно-сосудистой смертности у лиц без СД [527,528]. Кроме того, эмпаглифлозин продемонстрировал снижение относительного риска на 21% комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или госпитализации по причине СН) у взрослых с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) [529].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) (из зарегистрированных в РФ) в популяциях с преобладанием пациентов с АССЗ показали гетерогенные результаты:

- ликсисенатид (нейтральное влияние на ССР) [530];
- лираглутид (у лиц с подтвержденными ССЗ или очень высоким ССР снижение сердечно-сосудистой смертности на 22% и общей смертности на 15%) [531];
- семаглутид (снижение риска комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальные ИМ и МИ) на 26%, без снижения смертности от ССЗ) [532].

В популяциях с преобладанием пациентов, имеющих высокий риск АССЗ/множественные ФР ССЗ эффективны и арГПП-1. Дулаглутид в исследовании REWIND

(69% участников с высоким риском АССЗ: возраст ≥ 55 лет с наличием стеноза коронарных, каротидных артерий или артерий нижних конечностей, или гипертрофии ЛЖ) показал снижение числа событий первичной конечной точки на 12% [533].

Таким образом, лица с высоким риском АССЗ могут получить дополнительные преимущества при включении в терапию ИНГЛТ-2 или арГПП-1.

В крупном метаанализе показано, что арГПП-1 снижали ССО на 12%, смертность от всех причин на 12%, госпитализации по поводу СН на 9% и комбинированную почечную конечную точку на 17%, в основном за счет снижения экскреции альбумина с мочой [534]. При этом, как и в случае ИНГЛТ-2 эти эффекты арГПП-1 нельзя объяснить только сахароснижающим действием препаратов.

11.3.2. Контроль артериального давления при СД

Распространенность АГ у больных с СД значительно выше, чем в общей популяции. У пациентов с СД 1 типа гипертония наиболее часто обусловлена наличием диабетической болезни почек, тогда как при СД 2 типа – другими кардиометаболическими ФР. АГ развивается у 67% больных СД 1 типа с длительностью заболевания 30 лет и у 60% пациентов с СД 2 типа.

Результаты крупнейших метаанализов показали, что снижение АД у больных с СД 2 типа уменьшает риск смерти от всех причин, ССО, МИ, СН, ретинопатии, развития или прогрессирования микроальбуминурии и почечной недостаточности [446, 535, 536]. Тем не менее, на настоящий момент вопрос о целевых значениях АД у больных с СД не имеет однозначного ответа, рекомендуемые различными профессиональными ассоциациями целевые показатели САД и ДАД различаются, нет также единого мнения относительно нижних пороговых величин АД.

Используемые Российской ассоциацией эндокринологов целевые уровни АД для больных с СД представлены в Таблице 44 [505].

Целевые уровни показателей артериального давления (при условии хорошей переносимости)

Возраст	Систолическое АД, мм рт.ст.*	Диастолическое АД, мм рт.ст.*
18-65 лет	≥120 и <130	≥70 и <80
>65 лет	≥130 и <140	

Примечание: * Нижняя граница целевых уровней показателей АД относится к лицам на антигипертензивной терапии

Всем больным с СД и АГ показано внесение изменений в образ жизни и снижение уровня ФР. Контроль уровней АД и липидов так же важен, как и достижение целевых уровней глюкозы и HbA1c.

К основным классам антигипертензивных препаратов в лечении АГ относятся: ИАПФ/БРА/сакубитрил-валсартан, диуретики, БКК. В большинстве случаев для эффективного лечения требуется комбинация антигипертензивных препаратов.

ИАПФ или БРА всегда следует включать в терапию первой линии СД в связи с доказательствами их эффекта в отношении профилактики и/или замедления прогрессирования диабетической нефропатии. Обладают нефропротективным действием, которое не зависит от их антигипертензивного эффекта. Больным СД 1 и 2 типов их назначают с целью нефропротекции при выявлении микроальбуминурии и протеинурии даже при нормальном уровне АД. БКК метаболически нейтральны, не влияют на углеводный, липидный и пуриновый обмен и не повышают риска СД 2 типа, обладают нефропротективным эффектом, снижают выраженность микроальбуминурии, замедляют прогрессирование диабетической нефропатии. При использовании тиазидных диуретиков следует учитывать, что они не вызывают значимых метаболических нарушений (гипергликемии, дислипидемии, гипокалиемии) в низких дозах 12,5-25 мг/сут.

Препараты центрального действия из группы агонистов I1-имидазолиновых рецепторов (моксонидин) относятся к дополнительным препаратам в лечении АГ. Обладают благоприятным метаболическим профилем: снижают инсулинорезистентность, гипергликемию, нейтральны по отношению к липидному обмену. Их рекомендуется назначать в составе комбинированной терапии у пациентов с отсутствием контроля АД и ожирением. У данных пациентов возможно рассмотреть комбинированную терапию ИАПФ или БРА, моксонидином и БКК или диуретиком.

Бета-блокаторы используют только при наличии других показаний, помимо лечения АГ.

11.3.4. Контроль липидов при СД

Целевые показатели ХС ЛНП в зависимости от категории ССР и клинических характеристик указаны в Таблице 41. У больных с СД очень высокого риска, которые перенесли повторное сосудистое событие в течение 2 лет, целевые значения ХС ЛНП составляют менее 1 ммоль/л.

У пациентов с СД доказана эффективность гиполипидемической терапии для первичной и вторичной профилактики ССЗ, а также снижения сердечно-сосудистой смертности. По данным метаанализа снижение ХС ЛНП на 1 ммоль/л на фоне терапии статинами (в среднем 4,3 года) приводит к снижению общей смертности на 9% и сердечно-сосудистой смертности на 13% [537]. У больных с СД часто наблюдается сочетанное повышение уровней ХС и ТГ. Контроль липидов является одним из главных механизмов снижения ССР как при СД 2 типа, так и СД 1 типа.

При недостижении целевого уровня ХС ЛНП у пациентов с СД очень высокого риска на фоне приема максимально переносимых доз статинов рекомендуется комбинированная терапия, с включением эзетимиба, а при недостаточном эффекте – ингибитора PCSK9 (эволокумаба или алирокумаба). При доказанной непереносимости статинов рекомендуется применение ингибитора PCSK9.

У больных СД при сохраняющемся, несмотря на достижение целевого уровня ХС ЛНП на фоне терапии статинами, высоком уровне ТГ (>2,3 ммоль/л), следует рассмотреть назначение фибратов.

11.3.5. Антитромбоцитарная терапия при СД

Терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК), как правило, не показана больным СД без АССЗ. Такая терапия может быть назначена у некоторых больных СД с множественными ФР и низким риском желудочно-кишечного кровотечения. АСК может быть рекомендована в дозе 75-150 мг в сутки для вторичной профилактики АССЗ. При этом у больных СД с поражением артерий нижних конечностей предпочтительней прием клопидогрела (вместо АСК).

У пациентов с СД, перенесших ранее ИМ/ОКС, и многососудистым поражением коронарных артерий без высокого риска кровотечений целесообразно рассмотреть возможность назначения второго антитромботического препарата – прасугрела или тикагрелора (в дозе 60 мг 2 раза/сут.) в течение 1 года.

У пациентов с СД и симптомным поражением артерий нижних конечностей без высокого риска кровотечений целесообразно назначение сочетания АСК (100 мг/сут) и ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут.), доказавшего свою высокую эффективность по снижению риска ампутаций конечностей, МИ, ИМ и смерти [538].

12. Психосоциальные факторы риска ССЗ и психические расстройства

Ключевые положения

- Психосоциальные ФР отягощают клиническое течение ССЗ, повышают риск ССО и смерти, существенно снижают приверженность больных к лечению, ухудшают их качество жизни, увеличивают риск инвалидизации и расходы системы здравоохранения;
- Оценка психосоциальных ФР с помощью клинического интервью или стандартизованных опросников рекомендуется с целью идентификации возможных барьеров для изменения образа жизни и приверженности к лечению у лиц с высоким ССР или уже имеющимися ССЗ;
- Пациентам с психосоциальными ФР ССЗ показано повышенное внимание и поддержка с целью улучшения приверженности к изменению образа жизни и к медикаментозной терапии. Пациентам с тревожными и депрессивными состояниями показана психофармакотерапия.

Установлены психосоциальные факторы, являющиеся независимыми ФР развития ССЗ, неблагоприятных исходов и смерти от ССЗ. К их числу относятся: низкий социально-экономический статус, стресс острый и хронический (на работе и в семейной жизни), низкая социальная поддержка (социальная изоляция), враждебность, тип личности D, тревожные и депрессивные состояния (и даже симптоматика). Психосоциальные ФР признаны в качестве барьеров к модификации образа жизни (с целью коррекции традиционных ФР) у здоровых лиц, лиц с высоким ССР и больных ССЗ.

Низкий социально-экономический статус (НСЭС), в том числе низкий уровень дохода, низкий уровень образования и принадлежность к низкоквалифицированной профессиональной группе вносят существенный вклад в неоднородность показателей здоровья [539,540] и в том числе сердечно-сосудистых событий [73] во всем мире. Пациенты с НСЭС имеют особенно высокий риск преждевременной смерти после ИМ [541]. Относительный риск (ОР) смерти от ИБС у лиц с НСЭС составляет 1,3-2,0 [542,543].

Социальная поддержка является мерой широты круга общения пациента, а также воспринимаемой им пользы от общения со своим окружением. **Низкая социальная поддержка** (социальная изоляция) увеличивает риск развития ИБС и инсультов и ухудшает

прогноз уже имеющегося заболевания [544,545]. И напротив, высокий уровень социальной поддержки имеет защитное действие и ассоциирован с более низкими показателями смертности у коронарных пациентов [546].

Враждебность рассматривается как черта характера, заключающаяся в значительной недоверчивости и склонности испытывать злость к другим людям, а также вовлеченности в агрессивные, дезадаптивные социальные отношения. Она увеличивает риск развития ИБС и ухудшает прогноз пациентов с уже имеющейся ИБС, хотя степень увеличения риска ССО относительно невелика (ОР 1,2) [547].

Тип личности D характеризуется сочетанием склонности к негативной аффективности (склонности испытывать негативные эмоции – волнение, раздражение, уныние) с социальным ингибированием (сочетание замкнутости и неуверенности в себе). Характерна высокая частота использования дезадаптивных копинг-стратегий [548]. Тип личности D выявляется приблизительно у одной трети пациентов с ССЗ, более часто при наличии АГ [549]. В ряде исследований показано, что при наличии типа личности D пациенты с ССЗ имеют более неблагоприятный прогноз (ОР 2,2) [550-552]. Тем не менее, в последнее время валидность типа личности D (как конструкта) и его связь с ССЗ подвергаются критике [553,554].

Острые стрессы могут спровоцировать сердечно-сосудистые катастрофы и увеличить смертность в промежутке от нескольких часов до нескольких месяцев после пережитых личностно значимых событий – смерти близкого человека [555], стихийных бедствий [556], военных действий и террористических актов [557] и даже крупных футбольных турниров [558]. Обычно перечисленные события провоцируют развитие ОКС, фатальных аритмий или внезапной сердечной смерти у лиц, ранее имевших ИБС. В крупном эпидемиологическом исследовании с участием более 28 000 лиц без ССЗ показано, что каждый пережитый за 3 года стресс на 15% повышает риск развития ССЗ (отношение шансов (ОШ) 1,15) [67]. По данным отечественного исследования КООРДИНАТА у пациентов с АГ и ИБС, переживших в течение года до включения в программу смерть близких родственников, риск смертельных и несмертельных осложнений ССЗ по данным трехлетнего наблюдения оказался выше на 30% (ОШ 1,30) [559].

При наличии **хронического стресса** на работе (длительном или ненормируемом рабочем дне, высоких психологических нагрузках, несправедливой оплате труда) ОР преждевременного развития ИБС достигает 1,2-1,5 [560]. По данным поперечных исследований с поправками на пол, возраст и социально-экономический статус показано, что

у людей с большими производственными нагрузками чаще присутствуют традиционные ФР, в том числе курение, низкая ФА, ожирение и СД [65]. Существуют данные о наличии гендерных различий влияния хронического стресса на ФР и ССЗ [66].

Тревожные состояния являются независимыми ФР ИБС (ОР 1,3), кардиальных осложнений (ОШ 1,7) и смерти после ИМ (ОШ 1,2) [60,561]. По данным метаанализа 20 проспективных исследований, включавших около 250 000 исходно здоровых жителей, наличие тревожной симптоматики ассоциировалось с повышенным риском последующего развития и смерти от ИБС [562]. В относительно ранних исследованиях прогностической значимости тревожной симптоматики не всегда выполнялась коррекция по наличию сопутствующей депрессии, в связи с чем в последние годы высказываются сомнения в том, что тревожная симптоматика является независимым предиктором ССО [63]. Тем не менее, наиболее свежий метаанализ по данной проблеме [64] подтвердил независимую прогностическую значимость тревожности у пациентов со стабильной ИБС. Кроме того, имеются доказательства взаимосвязи с ССО для отдельных расстройств тревожного спектра, например, для панического расстройства (скорректированное ОР 1,4) [563].

Депрессивные состояния. На данный момент существует обширная доказательная база, в том числе достаточно свежие систематические обзоры и метаанализы, показавшие, что при исходном наличии депрессивной симптоматики последующий риск развития ИБС существенно увеличивается [60, 61, 564], а риск неблагоприятных кардиоваскулярных исходов возрастает в 1,6-2,2 раза [62, 565-567]. Результаты исследований, изучавших влияние депрессии на кардиоваскулярный прогноз, не всегда однозначны. Тем не менее, в большинстве работ показано, что депрессивная симптоматика значимо повышает риск развития кардиоваскулярных катастроф как у лиц, исходно не страдавших ССЗ, так и у больных ССЗ (после корректировки по другим ФР). Причем установлен доза-зависимый эффект: при более выраженной депрессии кардиоваскулярные осложнения развиваются раньше, и они более тяжелые.

Тревожная и депрессивная симптоматика очень распространена у пациентов с ССЗ. Два крупных эпидемиологических исследования КОМПАС и КООРДИНАТА, проведенных в России в 2001-2004 гг. с общим числом >12 000 больных общемедицинской сети здравоохранения, показали, что тревожная и депрессивная симптоматика присутствует примерно у половины больных АГ и ИБС, а клинически значимая симптоматика – у трети пациентов [70,568]. В исследовании КООРДИНАТА [559] было подтверждено негативное

влияние психосоциальных факторов (острый и хронический стресс, депрессивная и тревожная симптоматика) на прогноз в российской популяции пациентов с АГ/ИБС. Наличие депрессивной симптоматики при исходном обследовании в 1,6-1,8 раз повышало риск последующего развития кардиоваскулярных катастроф и смерти от всех причин за период 3-летнего наблюдения. Проведенное по аналогичному протоколу в 2017 г. в 30 городах России исследование КОМЕТА показало сходные результаты в отношении масштаба бремени этих ФР: симптомы тревоги и депрессии имели место у чуть менее половины больных АГ и ИБС, пришедших на прием к участковому терапевту, при этом клинически значимая тревожная симптоматика – у 25,5%, депрессивная симптоматика – у 16,0% пациентов [71]. По данным исследования EUROASPIRE IV [569] (более 7000 больных ИБС из 25 европейских стран, включая РФ) через 1,3 года после ИМ, ОКС, ЧКВ, АКШ 26,3% больных имели тревожную симптоматику и 22,4% больных – депрессивную симптоматику различной выраженности (28,1% и 27,3% в российской когорте, соответственно). При этом противотревожные препараты и антидепрессанты были рекомендованы при выписке после перечисленных событий только 2,4% больных, а на отдаленном этапе их получали менее 4,0% больных. Таким образом, тревожная и депрессивная симптоматика и состояния присутствуют у значительной части больных АГ и ИБС (существенно чаще у женщин), остаются недиагностированными и нелечеными.

Несмотря на то, что для тревожных и депрессивных расстройств взаимосвязь с ССЗ показана даже на уровне симптоматики, которая может и не достигать клинической значимости, с развитием ССЗ и сокращением продолжительности жизни ассоциированы любые виды психических расстройств (в частности, соматоформные расстройства, расстройства личности, настроения, зависимость от психоактивных веществ) [570-573], при этом риск возрастает с увеличением тяжести психического расстройства [574]. Взаимосвязь между психическими расстройствами и ССЗ является двунаправленной, и у пациентов с ССЗ отмечается повышение риска психических расстройств примерно в 2-3 раза по сравнению со здоровым населением [122, 575]. В течение первого года после установления диагноза ССЗ распространенность психических расстройств достигает у пациентов примерно 40%, и это сочетание приводит к значительному ухудшению прогноза [117, 130, 566]. Кроме того, дебют ССЗ увеличивает риск совершения суицида [577].

На данный момент значимость психосоциальных ФР ССЗ уже не вызывает никаких сомнений, и их контроль считается общепринятой частью кардиоваскулярной профилактики.

В последнее время растет также число доказательств протективной роли позитивных индикаторов психологического благополучия, таких как оптимизм, благодарность, удовлетворенность жизнью, чувство своей нужности, осознанность и т.д. [68, 69].

Механизмы, за счет которых реализуются эффекты психосоциальных ФР и психических расстройств, достаточно сложны и пока не изучены до конца. Среди наиболее важных аспектов можно назвать: (1) поведенческие механизмы – у пациентов с психосоциальными ФР ССЗ чаще отмечаются компоненты нездорового образа жизни (курение, нездоровое питание, чрезмерное потребление алкоголя, низкая ФА), а также недостаточная приверженности к рекомендациям по изменению образа жизни и медикаментозному лечению [578-581]; (2) патофизиологические механизмы, в том числе повышенная симпатическая активность и/или сниженная вагусная активность, гиперкортизолемиа с повышенным кортикотропин-рилизинг фактором (увеличение свободных жирных кислот); сниженная вариабельность сердечного ритма [582-584]; дисфункция и гиперактивность тромбоцитов [585, 586] и повышенная свертываемость крови [587]; эндотелиальная дисфункция [588]; стресс-индуцированная ишемия миокарда [589]; повышенный уровень биомаркеров воспаления [590]; (3) кардиометаболические побочные эффекты некоторых психотропных препаратов [123]. Существуют также специфические механизмы, которые характерны для определенных психических расстройств, например, провокация ишемии миокарда при злоупотреблении кокаином и другими психостимуляторами. Наконец, пациенты с психическими расстройствами могут в недостаточной мере получать медицинскую помощь – как из-за их собственного психического состояния (например, неспособности доверять другим людям и обращаться за помощью) [130], так и в некоторых случаях из-за стигматизирующего отношения или недостаточной осведомленности в области психического здоровья со стороны медицинских работников [591, 592].

Следует отметить, что психосоциальные ФР ССЗ тесно ассоциированы друг с другом. Так, у лиц с НСЭС чаще отмечаются стрессы различной силы, низкая социальная поддержка, тревожная и депрессивная симптоматика, кроме того, они в целом более уязвимы для психологического дистресса и имеют меньше ресурсов, чтобы с ним справиться [593-596]. В этой связи психосоциальные ФР нередко изучают как единый кластер, как например, в крупномасштабных эпидемиологических исследованиях INTERHEART и PURE [597, 598].

Рекомендации по выявлению и коррекции психосоциальных факторов риска ССЗ

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Оценка психосоциальных ФР с помощью клинического интервью или стандартизованных опросников рекомендуется с целью идентификации возможных барьеров для изменения образа жизни или приверженности к приему препаратов у лиц с высоким ССР или уже имеющимися ССЗ	IIa	B	[60, 565, 122,132]
Пациентам с психосоциальными ФР и расстройствами требуется повышенное внимание и поддержка с целью улучшения приверженности к изменению образа жизни и к медикаментозной терапии	I	C	[599, 600]
Пациентам АССЗ с тревожными, депрессивными состояниями и другими психическими расстройствами рекомендуется научно обоснованная психиатрическая помощь (в рамках междисциплинарного взаимодействия)	I	B	[123, 130,601]
У пациентов с АССЗ и стрессом следует рассмотреть направление к психологу, психотерапевту с целью уменьшения симптомов стресса и улучшения исходов ССЗ	IIa	B	[602-604]
У пациентов с ИБС и среднетяжелой или тяжелой депрессией следует рассмотреть назначение антидепрессантов из группы СИОЗС	IIa	B	[605-607]
У пациентов с СН и депрессией не рекомендованы СИОЗС, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, а также трициклические антидепрессанты	III	B	[608, 609]

Сокращения: АССЗ – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СН – сердечная недостаточность, СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание

В связи с тем, что психосоциальные ФР влияют на кардиоваскулярный прогноз, целесообразно проведение их скрининга с помощью стандартизованных опросников или клинической беседы у лиц с высоким ССР и пациентов с ССЗ. Оценивать психосоциальные ФР целесообразно и у пациентов с пограничным уровнем ССР по шкале SCORE, в этих случаях выявление дополнительных ФР может служить основанием для более активных профилактических мероприятий. Недавно опубликованное когортное исследование с

«вложенным» в него рандомизированным исследованием продемонстрировало меньшую частоту ССО при скрининге и последующем лечении депрессии эсциталопрамом у пациентов после ОКС [132]. Скрининг тревожных и депрессивных состояний может проводиться с помощью стандартизованных опросников, валидизированных в стране применения. Одним из наиболее надежных скрининговых психодиагностических инструментов для общемедицинской сети здравоохранения является Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), валидизированная в России [610] (Приложение 3). Другим признанным психометрическим инструментом для выявления депрессии является опросник PHQ-2-9, также валидизированный у нас в стране [611] (Приложение 4). Несмотря на удобство применения опросников для скрининга тревожных или депрессивных состояний, необходимо подчеркнуть, что результаты тестирования не являются клиническим диагнозом. Перед применением скрининговых опросников рекомендуется спросить пациента, не беспокоит ли его стрессовая ситуация на работе или дома, финансовые проблемы, одиночество, не пережил ли он за последнее время какие-то психотравмирующие события. Аналогичным образом можно выяснить, заинтересован ли он в настоящее время в соответствующей помощи, например, в направлении к психотерапевту.

Лица с высоким ССР и пациенты с ССЗ, имеющие психосоциальные ФР, нуждаются в эмоциональной поддержке и психологической помощи по управлению стрессом, коррекции тревожной и/или депрессивной симптоматики [60, 130]. При этом ключевое значение имеют доброжелательность врача, хороший контакт «врач-пациент», готовность врача выслушать и вникнуть в эмоциональные проблемы пациента, а также следование принципам поведенческого консультирования. Пациентам с клинически выраженной психической дезадаптацией, тревожными и/или депрессивными состояниями следует предложить различные варианты психологической помощи, и в ходе обсуждения принять совместное решение о наиболее предпочтительном подходе.

Многие поведенческие вмешательства, направленные на снижение ССР, одновременно улучшают и психологическое здоровье. Например, выраженность депрессии способны уменьшить отказ от курения [612], физические тренировки [123, 613, 614] и здоровое питание [615]. Научно обоснованные мероприятия по прекращению курения, увеличению ФА и оздоровлению питания эффективны в том числе и у людей с диагностированными психическими заболеваниями [599, 616].

Кроме того, разработаны психотерапевтические методы лечения, которые эффективно уменьшают симптомы стресса и улучшают качество жизни. К ним относятся индивидуальное и групповое консультирование по психосоциальным ФР (например, Школа управления стрессом), медитация, аутогенная тренировка, методика биологической обратной связи, дыхательные техники, йога и методика прогрессивной мышечной релаксации [617]. Психологические вмешательства у пациентов с ИБС могут снизить сердечную смертность (ОР 0,79) и облегчить психологические симптомы [601]. Психотерапия, направленная на управление стрессом, улучшает сердечно-сосудистые конечные точки у пациентов с АССЗ. Так, в исследовании SUPRIM у пациентов в группе когнитивно-поведенческой терапии отмечалось снижение частоты фатальных и нефатальных событий (ОР 0,59) и повторных ИМ (ОР 0,55) [602], близкие результаты были также получены для вмешательства, основанного на медитации [603]. Недавнее рандомизированное контролируемое исследование показало, что включение в программу кардиореабилитации при АССЗ вмешательства по управлению стрессом, обеспечило более выраженное снижение частоты ССО по сравнению со стандартной кардиореабилитацией (ОР 0,49) [604]. Имеются и отечественные данные о том, что проведение группового профилактического консультирования приводит к улучшению психологического статуса, снижению выраженности тревожной и депрессивной симптоматики у пациентов с ИБС при отдаленном наблюдении [618]. Когнитивно-поведенческая терапия может осуществляться с помощью дистанционных технологий [619]. При проведении такой программы у пациентов с высоким ССР и депрессивной симптоматикой имело место небольшое, но устойчивое уменьшение выраженности симптоматики, повышение приверженности к лечению и оздоровление образа жизни [620]. Мультидисциплинарные вмешательства, в которых помимо лечащего врача участвует хотя бы один медицинский работник другой специальности, оказывают по данным метаанализа небольшое положительное влияние на психологическое состояние у пациентов с ИБС и депрессией, а также значительно снижают риск ССО в краткосрочной перспективе, хотя эти эффекты утрачиваются при более длительном наблюдении [621].

Лицам с низкой социальной поддержкой необходимо проведение разъяснительной беседы по поводу данного ФР. Рекомендуется расширение социальных контактов, участие в формальных и неформальных объединениях по интересам, а также групповом психологическом тренинге. Имеются свидетельства эффективности занятий в группах социальной поддержки, «коронарных клубах», хотя их доказательная база в отношении

снижения ССР пока расценивается как достаточно скромная, и они нуждаются в дальнейшем изучении [622, 623]. Очень важна поддержка семьи, которую следует вовлечь в изменение образа жизни пациента.

Что касается психотерапии, в наибольшей степени она изучена для таких важнейших психосоциальных ФР, как тревожные и депрессивные состояния. При клинически значимых депрессивных состояниях препаратами выбора являются антидепрессанты. Они нормализуют пониженное настроение, возвращают способность испытывать положительные эмоции и способствуют редукции когнитивных, мотивационных, двигательных и соматовегетативных нарушений, обусловленных депрессией. Результаты метаанализа обсервационных и рандомизированных исследований применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) у пациентов с ИБС и депрессией показывают, что лечение этим классом антидепрессантов безопасно и снижает частоту повторных госпитализаций в связи с ИБС (ОР 0,63) и смертности от всех причин (коэффициент риска 0,56) [605]. У пациентов с ОКС и депрессией лечение представителем СИОЗС эсциталопрамом обеспечило более низкую частоту комбинированной конечной точки, включавшей общую смертность, ИМ и ЧКВ (ОР 0,69) [606]. По данным метаанализа [607] рандомизированных исследований по применению различных антидепрессантов у пациентов с ИБС наибольшей доказательной базой у этой категории пациентов обладают сертралин и циталопрам. По данным другого метаанализа [624], посвященного сравнению эффективности и безопасности отдельных антидепрессантов, самыми оптимальными показателями переносимости обладают агомелатин, циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, сертралин и вортиоксетин, а частота отмены лечения из-за нежелательных явлений, наоборот, выше всего у amitриптилина, кломипрамина, дулоксетина, флувоксамина, ребоксетина, тразодона и венлафаксина. Пациентам с ССЗ не рекомендуются трициклические антидепрессанты и ингибиторы моноаминоксидазы ввиду их кардиотоксических (в первую очередь проаритмогенного) эффектов.

При тревожных состояниях легкой степени назначаются препараты с доказанным противотревожным (анксиолитическим) эффектом. С этой целью широко использовались бензодиазепиновые транквилизаторы, однако они могут применяться только непродолжительное время в связи с опасностью развития привыкания. Могут назначаться небензодиазепиновые анксиолитики, к которым привыкание не развивается, например, гидроксизин, этифоксин или отечественный препарат фабомотизол. Антидепрессанты

помимо собственно антидепрессивного, имеют выраженное противотревожное действие, в связи с чем они эффективны в лечении смешанных тревожно-депрессивных и тревожных состояний. В настоящее время антидепрессанты считаются препаратами выбора для лечения клинически значимых тревожных расстройств [625].

Некоторые психотропные препараты у определенных категорий пациентов с ССЗ связаны с увеличением риска внезапной сердечной смерти [626]. В частности, у пациентов с СН антидепрессанты связаны с повышенным риском сердечной и общей смертности (ОР 1,27) [609] и недостаточно эффективны [610, 627], в связи с чем применение антидепрессантов при СН в настоящее время не рекомендуется. В опубликованном в 2022 г. консенсусном документе Европейской ассоциации профилактической кардиологии [628], посвященном психосоциальным ФР и их коррекции при СН, отмечается, что наиболее убедительной доказательной базой у этой категории пациентов обладают физические тренировки и когнитивно-поведенческая терапия. В тех ситуациях, когда обойтись без фармакотерапии невозможно, к лечению обязательно должны привлекаться психиатры. В междисциплинарной помощи нуждаются и пациенты с АССЗ и коморбидными сложными психическими расстройствами при необходимости их медикаментозной терапии.

При лечении тревожных и депрессивных состояний в кардиологической и общемедицинской практике **целесообразно придерживаться следующих основных принципов:**

1. назначать антидепрессанты только при депрессивных состояниях легкой/средней тяжести (по возможности после консультации с психиатром). Лечить тяжелые и рекуррентные депрессии может только врач-психиатр;
2. отдавать предпочтение антидепрессантам новых поколений, прежде всего СИОЗС;
3. не превышать рекомендуемые терапевтические дозы антидепрессантов, например, эсциталопрам – 10 мг (1 таб в сут), сертралин – 50-100 мг (1-2 таб в сут). Эти дозы являются начальными и в то же время терапевтическими при депрессиях легкой и средней тяжести, т.е. в большинстве случаев титрации дозы не требуется;
4. учитывать некоторую отсроченность клинического эффекта большинства антидепрессантов: антидепрессивный эффект нарастает постепенно и становится значимым к концу первых двух недель терапии. Желательно проинформировать об этом больного с тем, чтобы он не ожидал немедленного положительного эффекта от приема антидепрессанта;

5. соблюдать адекватную длительность курсового приема. Антидепрессивный и противотревожный эффект достигается через 1-1,5 месяца от начала терапии. Вместе с тем, в ряде случаев во избежание возвращения симптоматики рекомендуется противорецидивная и поддерживающая терапия, длительность которой может варьировать в широких пределах (от 3 месяцев до нескольких лет) и в каждой клинической ситуации определяется индивидуально. Для антидепрессантов новых поколений привыкание, а также синдром отмены не характерны.

13. Биомаркеры, ассоциированные с развитием атеросклероза

Ключевые положения

- Некоторые биомаркеры (воспалительные, тромботические, органоспецифические и др.) считаются ассоциированными с развитием атеросклероза и его клинических проявлений;
- Данные литературы относительно значимости этих биомаркеров для оценки суммарного риска весьма неоднородны, а их значимость часто завышена. Добавление биомаркеров к оценке ССР не целесообразно.

Таблица 46

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Рутинная оценка других потенциальных модификаторов риска, таких как генетические шкалы, биомаркеры крови или мочи, а также сосудистые тесты и визуализирующие методики (кроме коронарного кальция и УЗИ сонных артерий для выявления бляшек) не рекомендуются	III	B

Термин «биомаркер» как «характеристика, которая может быть объективно измерена и использована как показатель нормально протекающих биологических процессов, патологических процессов или фармакологических ответов на терапевтическое вмешательство» был предложен еще в 2001 году [629]. Хотя формально понятие «биомаркер» охватывает параметры практически всех визуализирующих и регистрирующих методик, чаще всего этот термин применяют к так называемым циркулирующим биомаркерам, т. е. к показателям, определяемым в крови (сыворотка и/или плазма), моче и других биологических жидкостях.

За последние десятилетия существенный прорыв в прогнозировании ССР был достигнут именно в области изучения циркулирующих биомаркеров. Новые маркеры риска ССЗ являются предметом интенсивного изучения и обсуждения в научной литературе, в том числе отечественной, однако вопрос об их использовании с целью улучшения стратификации риска ССЗ до сих пор остается открытым. При этом необходимо отметить, что биомаркер должен не только достаточно легко измеряться с помощью стандартизованных и воспроизводимых методов, но и добавлять новую диагностическую/прогностическую информацию к традиционным ФР.

С точки зрения предсказательной способности биомаркера крайне важным является вопрос о реклассификации, а именно: будет ли новый маркер (новая модель с включением этого маркера) лучше стратифицировать лиц на категории высокого и низкого ССР. Согласно мнению специалистов, большинство из имеющихся в арсенале врача биомаркеров прогнозирование риска не улучшают [630], а предвзятость публикаций на эту тему серьезно искажает доказательства [631]. Однако несмотря на то, что в рекомендациях 2016 г. [167] и 2021 г. [102] от рутинного использования биомаркеров для оценки ССР было предложено отказаться, во многих исследованиях продолжают попытки внедрить в практику целый ряд и уже используемых, и новых параметров.

Среди них С-реактивный белок (СРБ), повышенный уровень которого отражает хроническое воспаление, характерное для всех стадий атерогенеза. В настоящее время СРБ является одним из наиболее изученных и широко применяемых в клинической практике маркеров воспалительного процесса. Учитывая роль воспаления (и СРБ, как его маркера) в качестве одного из пусковых механизмов развития АССЗ, включение в комплекс валидных биомаркеров с целью доклинической диагностики ССЗ определения уровня СРБ высокочувствительным методом (вЧСРБ) представляется вполне целесообразным [632, 633], хотя в литературе имеются данные, свидетельствующие об ограниченной дополнительной ценности его количественного определения [124]. Необходимо учитывать и тот факт, что при наличии острого воспалительного процесса в организме, оценка ССР по уровню вЧСРБ также имеет ограничения. Тем не менее, использование вЧСРБ в качестве составной части оценки глобального риска ССЗ у бессимптомных лиц и особенно у лиц с промежуточным риском было одобрено в некоторых странах, при этом уровень вЧСРБ <1 мг/л отражает низкий риск ССЗ, а уровень СРБ >3 мг/л – высокий риск ССЗ [634].

Возобновился интерес к Лп(а), при этом часть экспертов полагают, что он обеспечивает ограниченную дополнительную ценность с точки зрения потенциала реклассификации пациентов по уровню ССР [635], другие же считают целесообразным его использование, что более подробно представлено в разделе по нарушениям липидного обмена.

Многообещающими биомаркерами ССЗ являются сердечные тропонины (ТнТ и ТнI) [636], которые, как оказалось, обладают диагностической ценностью не только при острых, но и хронических формах ИБС. К валидным кардиоспецифическим маркерам относятся мозговой натрийуретический пептид (BNP) и более стабильный N-концевой фрагмент его предшественника (NT-proBNP) [637], доказавшие свою диагностическую значимость в отношении СН и оценки риска сердечно-сосудистой смерти. Перечень биомаркеров атеросклероза не является исчерпывающим и постоянно пополняется.

14. Генетические факторы

Ключевые положения

- *Отягощенный семейный анамнез по преждевременному (в возрасте до 55 лет у мужчин и до 65 лет у женщин) развитию ССЗ у родственников первой степени родства увеличивает риск ССЗ;*
- *Некоторые генетические маркеры ассоциированы с повышенным риском развития ССЗ, но их использование в клинической практике в настоящее время не рекомендуется;*
- *Генетическая диагностика и консультирование рекомендуется при диагностике моногенных заболеваний с высоким риском развития ССЗ, таких как семейная гиперхолестеринемия.*

За последние десятилетия наблюдается активное внедрение генетических методов диагностики в клиническую практику. Наравне с оценкой отягощенного семейного анамнеза, во многих клинических рекомендациях акцентируется необходимость проведения генетического тестирования при подозрении на моногенные формы ИБС [638, 639]. В перспективе ожидается внедрение в клиническую практику оценки полигенного риска с использованием шкал генетического риска ИБС [640, 641]. Такой подход может иметь преимущество перед оценкой традиционных ФР. Распространенность традиционных ФР зависит от возраста, и в значительной части случаев эти ФР диагностируются лишь начиная с 4-5 декады жизни, а их выявление требует проведение диагностики несколько раз. Напротив, генетический риск, основанный на наличии определенных изменений в ДНК человека, может быть рассчитан при однократном анализе уже в детском или молодом возрасте и этот риск

не изменяется с возрастом. Генетический тест может быть выполнен в любой точке мира из образца крови или слюны пациента. Такой подход позволяет выявлять лиц с высоким генетическим риском и максимально рано начинать профилактические мероприятия с целью их большей эффективности [640, 641].

Оценка и сбор семейного анамнеза по развитию ССЗ рекомендуется у всех пациентов, как часть общей оценки риска развития ССЗ. Данные семейного анамнеза могут менять тактику лечения у пациентов со значениями риска, рассчитанного по шкале SCORE, попадающих в пограничные значения между разными категориями риска. У лиц с отягощенным семейным анамнезом следует применять более интенсивные вмешательства [638].

Генетическая диагностика моногенных форм ИБС

Выявлены гены, мутации которых вызывают моногенные формы ИБС (*ST6GALNAC5*, *CYP27A1*, *MEF2A* и *LRP6*) и моногенные заболевания с высоким риском развития ИБС, такие как СГХС (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*), наследственный дефицит аполипопротеида С-II (*APOCII*) и ряд других моногенных дислипидемий. Рекомендуется проводить генетическую диагностику у пациентов с подозрением на эти заболевания. При подтверждении моногенной природы ИБС у пациента следует провести генетическое обследование у его родственников [639, 642].

Оценка значений полигенной шкалы генетического риска

В последние годы получает все более широкое развитие оценка совокупной информации, содержащейся в группе различных генетических вариантов (каждый из которых связан с исследуемым фенотипом, но обладает очень маленьким эффектом) с последующим построением так называемых шкал генетического риска (ШГР) или шкал полигенного риска. Полигенный риск представляет собой суммарный эффект всех генетических вариантов, ассоциированных с развитием фенотипа, и может рассматриваться как количественная мера генетической предрасположенности к комплексным заболеваниям [643].

Проведение генетического тестирования при многофакторных заболеваниях на текущий момент не входит в клинические рекомендации, однако за последние годы разработан целый ряд ШГР, ассоциированных с ИБС и включающих нескольких миллионов генетических вариантов, которые имеют большой потенциал применения в клинической практике с целью проведения ранних и целенаправленных профилактических мероприятий [640, 641]. Значимость оценки полигенного риска ИБС подтверждают работы,

продемонстрировавшие, что полигенный риск развития заболевания может быть сопоставим с риском у носителей мутаций моногенных заболеваний. Так, в масштабном исследовании A. Khera и соавт. была разработана ШГР из 6630150 генетических вариантов. Установлено, что 8% населения имеет как минимум трехкратный генетический риск развития ИБС. Такая распространенность в 20 раз превышает частоту носительства редких моногенных мутаций с сопоставимым риском [644].

В другой работе [645], проведя полногеномное секвенирование и применив описанную выше ШГР из более чем 6 млн. вариантов нуклеотидной последовательности, авторы сравнили лиц, перенесших ИМ в возрасте до 55 лет (более 2000 чел.), и группу контроля (более 3700 чел.): риск развития раннего ИМ был одинаков у лиц с СГХС и тех, у кого значение ШГР находилось на уровне верхних 5 перцентилей в распределении значений ШГР.

При этом даже у лиц с одним и тем же уровнем ХС ЛНП риск ИБС различен в зависимости от причин его повышения. Показано, что наибольшее отношение риска ИБС (1,93) было у пациентов с наличием редких вариантов генов *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, связанных с развитием СГХС, промежуточный риск (ОР 1,29) имели лица со значением балла ШГР более 95 перцентиля на основе 223 частых генетических вариантов (референсная группа – лица без явных генетических причин повышения ХС ЛНП) [646].

Результаты исследований указывают на большую эффективность коррекции традиционных ФР для уменьшения кумулятивного риска развития ИБС у пациентов с высоким генетическим риском по сравнению с низким генетическим риском. Так, в исследовании, включающем участников 4 исследований (55 685 чел. из ARIC, WGHS, BioImage и Malmö Diet and Cancer Study (MDCS)), среди лиц с высоким генетическим риском здоровый образ жизни способствовал снижению относительного риска развития ИБС на 46% по сравнению с лицами с низким генетическим риском [647]. Проведение генетического теста на предрасположенность к ИБС также способно повысить приверженность к терапии статинами [648, 649]. Есть данные о том, что лица с высоким генетическим риском развития ИБС достоверно чаще принимают статины, чем лица с низким генетическим риском [649].

15. Методы неинвазивной диагностики субклинического поражения сосудов

Ключевые положения

- Методы визуализации могут быть использованы для дополнительной оценки кардиоваскулярного риска при наличии у пациента традиционных ФР, указывающих на имеющийся у него риск развития кардиоваскулярных событий.

Таблица 47

Сводные рекомендации по использованию методов визуализации

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Наличие АСБ в сонной или бедренной артерии по данным дуплексного сканирования может реклассифицировать категорию риска от низкого и умеренного до высокого	IIa	B	[650, 651]
Определение индекса коронарного кальция по данным КТ коронарных артерий может реклассифицировать категорию риска от низкого и умеренного до высокого	IIa	B	[128, 652-655]

Примечание: АСБ – атеросклеротическая бляшка

15.1. Коронарный кальций

Определение содержания коронарного кальция с помощью КТ рекомендовано для рестратификации ССР у пациентов, относящихся к категориям низкого или умеренного риска (Таблица 47).

Отложение кальция в коронарных артериях является неотъемлемой частью атеросклеротического процесса и может служить его надежным морфологическим маркером [656]. Степень кальцификации сосудов коррелирует с распространенностью и тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий [657, 658].

Основным методом оценки коронарного кальция является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Методика подсчета КИ основана на оценке площади участков кальциноза и их пиковой плотности [659].

Большое количество исследований показали, что степень кальцификации коррелирует с риском кардиоваскулярных событий [660, 661]. Количественная оценка КИ обладает высокой прогностической ценностью у пациентов с промежуточными и высокими значениями ССР (2,5-7,5% по шкале SCORE), позволяя более точно отнести их группе с меньшим (при КИ=0) или с более высоким риском (при КИ \geq 75 перцентиля для соответствующего возраста, пола) [662] и, соответственно, более точно и дифференцировано подходить к назначению профилактического лечения [663, 664].

Оценка коронарного кальция с целью рестратификации риска ССО и принятия решения о тактике ведения пациентов (в частности, инициации и дозе гиполипидемической терапии) продемонстрировала свою экономическую эффективность. Однако использование данной методики нерационально у пациентов моложе 45 лет с тяжелой СГХС, включая гомозиготную форму заболевания, так как для этой категории пациентов данный метод имеет очень низкую специфичность. Это связано с низким содержанием кальция в коронарных артериях в популяции молодых пациентов (в том числе и с выраженным атеросклерозом сосудов).

Таблица 48

Количественная оценка индекса коронарного кальция

Индекс коронарного кальция	Изменения коронарных артерий	Риск
0	Нет признаков поражения	низкий
1-10	Минимальная кальцификация	умеренный
11–100	Незначительная кальцификация. Обычно имеются АСБ с сужением просвета сосуда до 50%	высокий
101-400	Умеренная кальцификация. Обычно имеются 2–4 АСБ с сужением коронарной артерии более 50%	высокий или очень высокий
> 400	Выраженная кальцификация	очень высокий

Примечание: АСБ – атеросклеротическая бляшка

На основании результатов исследований разработана модифицированная шкала оценки 10-летнего риска ССО, в которую интегрирован КИ [662]. Онлайн калькулятор доступен по ссылке: <https://www.mesa-nhlbi.org/MESACHDRisk/MesaRiskScore/RiskScore.aspx>.

15.2. Компьютерная томографическая ангиография

КТА коронарных артерий — это метод анатомической визуализации, который позволяет оценивать состояние просвета, сосудистой стенки и атеросклеротических бляшек. КТА обладает высокой чувствительностью для выявления стенозов коронарных артерий у симптоматических пациентов. Специфичность КТА ниже ее чувствительности, особенно в исследованиях с использованием в качестве референтного метода оценки фракционного резерва кровотока (ФРК), а не селективной коронароангиографию (КАГ). Стенозы в диапазоне от 50% до 90% не обязательно являются функционально значимыми, т.е. не всегда вызывают

ишемию миокарда. Таким образом, при обнаружении стенозов менее 90% по данным КТА, рекомендуется проведение нагрузочных или фармакологических стресс-тестов.

Низкое качество изображений и выраженный кальциноз могут привести к переоценке тяжести стеноза по данным КТА, поэтому ее проведение не рекомендуется при массивном кальцинозе коронарных артерий, нерегулярной или высокой ЧСС, значительном ожирении [665]. После ЧКВ оценка проходимости стентов может быть затруднена из-за артефактов от стента или его дистального расположения, в этих случаях проведение инвазивной КАГ более предпочтительно [666].

Проспективные регистры показали, что отсутствие стеноза по данным КТА коррелирует с хорошим прогнозом [667, 668]. В рандомизированном исследовании PROMISE более 10 000 симптоматических пациентов были направлены на функциональные тесты либо на КТА для исключения ИБС [669]. Исследование не продемонстрировало различий в первичных исходах (смертность от всех причин, ИМ, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или серьезных ССО) по данным КТА и функциональных тестов за 25 месяцев наблюдения (3,3% против 3,0%; [669]). Рандомизированное исследование SCOT-HEART с участием 8000 пациентов с подозрением на ИБС показало значительно более низкую частоту комбинированной конечной точки (СС смерть и нефатальный ИМ) у пациентов, которым КТА коронарных артерий выполнялась в дополнение к рутинному тесту с физической нагрузкой (2,3% против 3,9% в течение 5 лет наблюдения) [126, 670]. Частота КАГ и реваскуляризаций не различалась между группами, но профилактическая терапия чаще начиналась в группе КТА, чем в контрольной группе [126].

Для оценки преходящей ишемии миокарда у больных с «пограничными стенозами» КТА может быть дополнена перфузионной компьютерной томографией, выполненной в сочетании с фармакологической пробой или чреспищеводной электрокардиостимуляцией [671]. Перспективным направлением также является неинвазивная оценка фракционного резерва кровотока на основе данных КТА [672]. Результаты ретроспективных регистров и небольших рандомизированных исследований показали, что отсутствие функционально значимого стеноза по данным неинвазивной оценки фракционного резерва кровотока связаны с благоприятным прогнозом [673-676]. Ввиду отсутствия сравнительных проспективных исследований эти новые методы требуют дальнейшего изучения.

15.3. Дуплексное сканирование каротидных артерий

15.3.1. Ультразвуковые маркеры атеросклероза сонных и бедренных артерий

Наиболее часто обсуждаемыми параметрами атеросклероза артерий являются такие ультразвуковые параметры как ТИМ и АСБ. Европейские рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике 2016 г. [167] поставили точку в дискуссии и однозначно не рекомендуют ТИМ общей сонной артерии для рестратификации ССР в силу методологической уязвимости и малой прогностической значимости данного параметра. Популяционные исследования показывают широкое распространение доклинического атеросклероза сонных и бедренных артерий в виде АСБ. Так, на примере обследования популяции в возрасте 40-67 лет одного из регионов Центральной России (Ивановской области), показано, что распространенность каротидного атеросклероза (≥ 1 СБ) составляет 76,4% у мужчин и 59,1% у женщин, феморального атеросклероза — 54,9% и 28,3%, соответственно. У 42% лиц АСБ выявляют уже в 40-44 года. [677]. Ключевые рекомендации в кардиологии (по профилактике ССЗ [102], ведению пациентов с АГ [354], по ведению пациентов с дислипидемиями [101, 478]) используют ультразвуковую оценку периферического атеросклероза как значимый фактор оценки ССР и определения ПОМ. Прогностическое значение доклинического атеросклероза сонных и бедренных артерий в разных клинических группах хорошо изучено, создана солидная доказательная база [678-680]. Выявлен значительный потенциал выявления АСБ в рестратификации ССР, особенно у пациентов с низким и умеренным риском по шкале SCORE [102, 478, 681].

Метод дуплексного сканирования сонных и бедренных артерий неинвазивен, безопасен для пациентов и может быть выполнен, после соответствующего обучения и при использовании мобильных устройств, непосредственно на приеме кардиолога. В последние годы широко обсуждается применение фокусированного протокола ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий с целью стратификации ССР [682]. По данным УЗИ, АСБ – это локальная, выступающая в просвет артерии структура, величина которой на 50% или на 0,5 мм больше в сравнении с прилегающими участками, либо локальное утолщение стенки $\geq 1,5$ мм [683]. Используются и иные критерии АСБ. Так, в рекомендациях Американского общества эхокардиографии 2020 г., АСБ определяется как локальная, выступающая в просвет артерии структура любой высоты, которая специалистом может быть расценена как АСБ, либо диффузное утолщение стенки артерии высотой более 1,5 мм [682], при этих изменениях пациентов умеренного риска, согласно Фрамингемской шкале, следует

переклассифицировать в категорию высокого ССР при максимальной высоте АСБ более 1,5 мм и очень высокого ССР – при высоте АСБ $\geq 2,5$ мм. Важным аспектом исследования доклинического атеросклероза является определение атеросклеротической нагруженности и степени выраженности как одного сосудистого бассейна, так и артериального русла в целом. Ее определяют количество АСБ, высота АСБ, суммарная высота всех АСБ сонных и/или бедренных артерий, максимальный стеноз и суммарный стеноз. Наиболее значимыми в практическом отношении представляются такие ультразвуковые маркеры, как количество АСБ, максимальный стеноз и максимальная высота АСБ [684]. Наличие ≥ 2 АСБ в сонных артериях ассоциировано с повышенным риском развития ССО (ОР 2,2), при 1 АСБ ОР 1,5 [685]. В исследовании MONICA, в которое вошли лица в возрасте 35-64 лет, наличие ≥ 2 АСБ в сонных или бедренных артериях значимо увеличивало риск СС смерти (ОР 3,83) [686]. В исследовании MESA при наблюдении за когортой лиц в возрасте 45-84 лет наибольшей прогностической силой (по сравнению с фактом наличия АСБ) обладал максимальный стеноз $\geq 25\%$, который был ассоциирован с увеличением риска развития ССО в 1,65 раза [687]. Стеноз 50% в сонных или бедренных артериях указывает на наличие у пациента значимого атеросклероза, а следовательно, очень высокого ССР [102, 688]. Имеются данные об увеличении точности прогнозирования СС событий при одновременном учете выраженности атеросклероза в сонных и бедренных артериях [689]. Рекомендуется следующий алгоритм принятия решений на основании выявления АСБ в сонных и бедренных артериях:

- если в сонных артериях имеется АСБ с максимальной высотой $\geq 1,5$ мм или максимальным стенозом 25-49%, у пациента высокий ССР;
- если в бедренных артериях имеется АСБ с максимальным стенозом 25-49%, у пациента высокий ССР;
- если в сонных или бедренных артериях имеется как минимум 1 АСБ с максимальным стенозом $\geq 50\%$, у пациента очень высокий ССР.

Таким образом, выявление и количественная оценка даже единственной АСБ в сонных и бедренных является принципиальным моментом в определении истинного риска ССО у пациента. Внедрение технологий мобильного ультразвука позволит расширить категорию пациентов, которым своевременно будет назначена патогенетическая терапия с целью снизить риск развития ССО.

Скорость распространения пульсовой волны

Артериальная жесткость сосудистой стенки позволяет прогнозировать будущий риск

ССЗ и ассоциирована с риском смерти от любых причин [690]. Кардио-феморальная скорость распространения пульсовой волны (СПВкф) является золотым стандартом оценки жесткости крупных артерий [691]. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению больных с АГ, увеличение артериальной жесткости (СПВкф >10 м/с) рассматривается как бессимптомное поражение органов, опосредованное АГ [354]. Определение СПВкф улучшает точность прогнозирования ССР по сравнению с традиционной оценкой ССР [692]. Для широкого внедрения СПВкф в клиническую практику требуется проведение рандомизированных контролируемых исследований с оценкой СПВкф в качестве метода рестратификации ССР и/или определения тактики лечения, чтобы предоставить убедительные доказательства клинической ценности СПВкф.

Лодыжечно-плечевой индекс

ЛПИ может быть измерен как с помощью автоматических устройств (при наличии пульса на артериях конечности), так и с применением доплеровского метода и обычного сфигмоманометра. Определение ЛПИ осуществляется путем измерения уровня САД при доплерографии плечевой, заднеберцовой артерий и тыльной артерии стопы. Наиболее высокий уровень САД на одной из четырех артерий стопы должен быть разделен на максимальное САД, измеренное на плечевых артериях. Полученная величина и является значением ЛПИ.

$$\text{ЛПИ} = \text{САД на лодыжке} / \text{САД на плече}$$

У 12-27% лиц среднего возраста ЛПИ <0,9, при этом около 50-89% из них не имеют типичных симптомов перемежающейся хромоты [693]. Низкий ЛПИ (<0,9) свидетельствует о наличии значимого атеросклероза артерий нижних конечностей (ААНК) [694] и является предиктором развития ССО: ассоциируется с почти 2-кратным увеличением риска смерти от любых причин в течение ближайших 10 лет, сердечно-сосудистой смерти и больших коронарных событий в каждой категории риска согласно Фремингемской шкале [695]. Систематический обзор 10 исследований, включающий анализ более 79 000 чел., показал, что ЛПИ достоверно улучшает точность прогнозирования ССР по сравнению с традиционной оценкой риска, преимущественно у женщин [124]. Рутинное определение ЛПИ не рекомендовано, однако его следует проводить при наличии симптомов и признаков ААНК, а также у пациентов из группы умеренного риска, у которых положительные результаты теста приведут к рестратификации в пользу более высокого риска.

15.4. Ультразвуковой маркер аневризмы брюшного отдела аорты

В связи с длительным бессимптомным течением аневризмы брюшного отдела аорты (АБА), отсутствием обязательного скрининга и популяционных исследований для выявления АБА в настоящее время отсутствуют данные о распространенности этой патологии в России. Основными ФР развития АБА считаются пожилой возраст, мужской пол, курение и семейный анамнез АБА [696]. Диаметр брюшной аорты прямо коррелирует с количеством кардиоваскулярных ФР и распространенностью атеросклеротического поражения периферических артерий, а наличие ИБС связано с увеличением риска АБА в 2,29 раза [697, 698]. С другой стороны, диаметр брюшной аорты при отсутствии АБА может являться самостоятельным маркером атеросклеротического поражения других сосудистых бассейнов [699].

Согласно данным исследования MASS, проведение массового скрининга АБА у мужчин 65-74 лет связано со снижением риска смерти, ассоциированной с АБА, на 42%, разрыва АБА – на 43%, смерти от всех причин – на 3% [700]. По данным метаанализа скрининг АБА у более чем 175 000 мужчин старше 65 лет ассоциирован со снижением риска смерти от всех причин на 3% и смерти, связанной с АБА, на 35% [701].

Американские профессиональные сообщества кардиологов рекомендуют однократный скрининг на АБА, включающий физикальный осмотр и УЗИ у когда-либо куривших мужчин в возрасте от 65 до 75 лет или у мужчин 60 лет и старше, являющихся родственниками (братьями, сестрами или детьми) людей с АБА, и не рекомендуют скрининг у никогда не куривших мужчин или у женщин [702]. Европейское общество кардиологов рекомендует скрининг на наличие АБА с помощью УЗИ всем мужчинам в возрасте старше 65 лет (класс рекомендаций – I, уровень доказательности – A), при этом желательно проводить скрининг родственникам первой степени родства лиц с АБА (класс рекомендаций – IIa, уровень доказательности – B), можно рассмотреть у женщин старше 65 лет с курением в анамнезе (класс рекомендаций – IIb, уровень доказательности – C), скрининг не рекомендован женщинам, ранее не курившим и не имеющим родственников с АБА [703]. Рабочая группа по профилактике заболеваний USPSTF [696] рекомендует однократный скрининг на АБА с помощью УЗИ всем когда-либо курившим мужчинам в возрасте от 65 до 75 лет, избирательный скрининг никогда не курившим мужчинам того же возраста и не рекомендует рутинный скрининг на АБА у женщин, никогда не куривших и не имеющих в семейном анамнезе АБА.

Согласно консенсусу российских экспертов по фокусированному УЗИ сосудов [703], однократное скрининговое фокусированное УЗИ на выявление АБА рекомендуется:

- всем когда-либо курившим мужчинам в возрасте от 65 до 75 лет («когда-либо куривший» – это лицо, выкулившее 100 и более сигарет) [705];
- мужчинам и женщинам в возрасте от 65 до 75 лет, являющимся родственниками первой степени родства больных с АБА.

15.5. Эхокардиографические параметры

Структурные и функциональные изменения, выявленные при эхокардиографии, могут обладать дополнительной предсказательной ценностью, однако эти данные не являются основанием для реклассификации пациентов в другую категорию риска.

16. Кардиоваскулярная профилактика у отдельных категорий пациентов

16.1. Фибрилляция предсердий

Ключевые положения

- ФП, как независимый ФР, повышает общий риск смерти в 2 раза у женщин и в 1,5 раза у мужчин;
- Пациентам с ФП рекомендована стратификация риска развития инсульта и кровотечений с использованием шкал CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED с целью решения вопроса о назначении антикоагулянтов.

ФП относится к самым распространенным наджелудочковым тахикаритмиям. Частота выявления ФП в общей популяции варьирует от 2 до 4%. При этом ожидается увеличение распространенности ФП более чем в 2 раза ввиду старения населения, улучшения диагностики вследствие активного проведения профилактических обследований, а также снижения смертности от ССЗ [706]. Известно, что ФП сопряжена с возрастанием общего риска смерти, риска ССО и заболеваний почек [707]. Имеются данные, указывающие на большую значимость ФП в качестве ФР у женщин, но более частое развитие ФП у мужчин [708, 709].

Основу патогенеза аритмии составляет развитие устойчивого нарушения ритма сердца за счет образования триггера, который запускает аритмию, и субстрата, поддерживающего его развитие [710]. Чаще всего установить этиологический фактор развившейся ФП практически невозможно. Однако можно выделить различные клинические состояния, которые могут привести к аритмии: (1) врожденные или приобретенные органические поражения миокарда, перикарда, клапанного аппарата и/или магистральных сосудов; (2) АГ;

(3) ИБС; (4) СН; (5) нарушения гормонального фона (в первую очередь функции щитовидной железы); (6) возраст старше 40 лет; (7) ожирение и избыточная МТ; (8) СД; (9) синдром обструктивного апноэ сна. Основные риски ССО у пациентов с ФП включают высокий риск развития ИИ и системных тромбоэмболий, ассоциированных с высокой летальностью и инвалидизацией пациентов [711]. Годичный риск ИИ у пациентов с ФП составляет 5%, что диктует необходимость коррекции модифицируемых ФР ФП, а также применения антикоагулянтной терапии [710, 712]. Наличие ФП тесно связано с когнитивными расстройствами, от умеренных до развития деменции [713]. ФП, как независимый ФР, повышает общий риск смерти в 2 раза у женщин и в 1,5 раза у мужчин [714].

Ведение пациентов с фибрилляцией предсердий

Ключевые аспекты ведения пациентов с ФП можно свести к нескольким принципам: прием антикоагулянтов с целью профилактики инсульта и тромбоэмболических событий, контроль симптомов ФП, лечение сопутствующих кардиологических и коморбидных состояний [712]. Лечение ФП в соответствии с этими принципами способствует снижению риска ССО (в первую очередь МИ), госпитализаций, показателей инвалидизации и смертности [710, 712, 715-718].

Как известно, основными формами осложнений ФП являются инсульты и другие тромбоэмболические осложнения. При отсутствии противопоказаний, все пациенты с ФП нуждаются в назначении антикоагулянтной терапии, показания к которой формируются исходя из шкалы оценки риска инсульта CHA₂DS₂-VASc. В тоже время, следует оценивать риски кровотечений. В ходе диспансерного наблюдения пациентов с ФП рекомендуется регулярно оценивать наличие и динамику фоновых заболеваний и ФР с целью снижения риска осложнений [710, 719, 720].

Другим важным компонентом в тактике ведения пациентов с ФП является борьба с модифицируемыми ФР ССО. У пациентов с хронической СН и персистирующей ФП лечение основного заболевания способствует улучшению контроля ритма сердца [717]. Поскольку АГ является важным ФР ФП, лечение гипертонии является обязательным компонентом в тактике ведения пациентов с ФП. Еще одним важным ФР ФП является злоупотребление алкоголем. У регулярно злоупотребляющих алкоголем лиц воздержание от его приема приводит к снижению частоты рецидивов ФП [721-723]. Польза умеренных физических нагрузок при ФП была продемонстрирована во многих исследованиях [724-726]. Однако, следует избегать чрезмерных физических нагрузок, так как частота возникновения ФП среди спортсменов

более высока, главным образом в тех видах спорта, которые требуют повышенной выносливости [727-730].

Снижение МТ у пациентов с ожирением снижает вероятность рецидивов ФП и улучшает переносимость ФП [721, 731-737]. Пациентам с синдромом обструктивного апноэ сна рекомендуется применение методов лечения, основанных на создании положительного давления в дыхательных путях, что способствует снижению вероятности рецидивирования ФП [737-741].

Оптимальный контроль гликемического статуса не влияет на частоту случаев впервые возникшей ФП, но снижает вероятность рецидивирования аритмии после катетерной аблации [722, 743]. Все пациенты с ФП и СН должны получать лечение СН в соответствии с рекомендациями [744, 745].

Таблица 49

Рекомендации по коррекции образа жизни, факторов риска и лечению сопутствующих заболеваний у пациентов с фибрилляцией предсердий [710, 712]

Рекомендации	Класс^a	Уровень^b	Ссылка^c
Всем пациентам с ФП, не связанной с поражением клапанов сердца, рекомендовано использовать шкалу CHA ₂ DS ₂ -VASc для оценки риска тромбоэмболических осложнений и принятия решения о необходимости проведения антикоагулянтной терапии	I	A	[710, 712]
Выявление и коррекция ФР, а также сопутствующих заболеваний должны быть составляющими комплексного лечения	I	B	[731]
С целью снижения тяжести симптомов и бремени ФП рекомендуется коррекция нездорового образа жизни и целенаправленное лечение сопутствующей патологии	I	B	[746, 721, 731-737]
У пациентов с АГ с целью снижения рецидивирования ФП, а также риска инсульта и кровотечений рекомендуется адекватный контроль уровня АД	I	B	[735, 736]
У пациентов с ожирением для снижения вероятности возникновения ФП, частоты ее рецидивирования и прогрессирования, а также уменьшения выраженности симптомов следует рассмотреть необходимость снижения МТ и коррекции других ФР	IIa	B	[731-733]
Следует рассмотреть рекомендации по исключению злоупотребления алкоголем в целях профилактики возникновения ФП. У пациентов с ФП, являющихся кандидатами на проведение антикоагулянтной терапии, следует рассмотреть рекомендации по исключению злоупотребления алкоголем	IIa	B	[721-723]
Следует рассмотреть рекомендации по ФА в целях профилактики возникновения ФП и ее рецидивов, исключая	IIa	C	[724-730, 747,748]

интенсивные физические тренировки на выносливость, которые могут способствовать возникновению ФП			
Следует рассмотреть проведение оптимального лечения СОАС в целях снижения частоты возникновения ФП, ее прогрессирования и частоты рецидивирования, а также для уменьшения выраженности симптомов	IIb	C	[738-741]

Сокращения: ФП – фибрилляция предсердий; ФА – физическая активность; АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

16.2. Цереброваскулярные заболевания

Ключевое положение

- *Управление ССР у пациентов, перенесших ТИА или ИИ, проводится так же, как и при других ишемических осложнениях атеросклероза. Тем не менее, лечение может различаться в зависимости от типа перенесенного инсульта (ИИ, внутримозговое кровоизлияние, субарахноидальное кровоизлияние или тромбоз мозговых синусов), а также причин МИ.*

Вторичная профилактика у больных, перенесших инсульт, в существенной степени зависит от того, какой тип инсульта имел место, ишемический или геморрагический [749, 750]. ИИ в основном вызывается атеротромбозом, сердечной эмболией или заболеваниями мелких сосудов [751]. Такие причины, как диссекция артерий, функционирующее овальное отверстие, тромбофилия, врожденные заболевания, встречаются значительно реже. Внутрицеребральное кровоизлияние чаще всего вызывается гипертонической ангиопатией и/или церебральной амилоидной ангиопатией [752]. Усилению кровотечения способствуют колебания АД, применение антикоагулянтов, наличие заболеваний, нарушающих свертываемость крови [750, 752].

У больных, перенесших ИИ или ТИА, обязательно назначение антитромботических препаратов, которые предотвращают последующие сосудистые события. При кардиоэмболическом инсульте, возникающем в основном при ФП, требуется применение антикоагулянтов, антиагреганты здесь не эффективны и не показаны. Из антикоагулянтов предпочтение отдают ПОАК, как препаратам более удобным и более безопасным, чем антагонисты витамина К (АВК) (варфарин) [749-759]. При некардиоэмболическом ИИ назначаются антиагреганты [760-772], при этом наибольшая доказательная база получена для АСК, который в дозе 75-150 мг/день снижает риск повторного ИИ и серьезных сосудистых событий [760, 762]. Может быть рекомендован клопидогрел, продемонстрировавший несколько большую эффективность, чем АСК [761]. Возможно использование двух антиагрегантов: тикагрелор с АСК эффективнее, чем монотерапия АСК, снижали риск

повторного инсульта или смерти у пациентов с ИИ или ТИА и ипсилатеральным каротидным стенозом, не влияя при этом на частоту серьезных кровотечений [773]. Однако в ряде работ [774] показано, что двойная антиагрегантная терапия тикагрелором и АСК не снижает частоту нетрудоспособности и увеличивает вероятность тяжелого кровотечения после ИИ.

Добавление АСК к клопидогрелю нецелесообразно, так как отмечается незначительное уменьшение риска ССО, но большая частота кровотечений [766-768]. Вместе с тем у больных с небольшим ИИ или ТИА кратковременная двойная антиагрегантная терапия АСК и клопидогрелем дает благоприятный эффект [769, 770]. Двойная антиагрегантная терапия дипиридамолом и АСК продемонстрировала преимущество перед монотерапией АСК [763], однако у больных с ИИ частота повторных инсультов, включая геморрагический инсульт [764], была одинаковой, а риск серьезных геморрагических событий выше. У больных с некардиоэмболическим ИИ, принимаемые внутрь АВК не превосходят по эффективности АСК, однако их применение связано с повышенным риском кровотечений [771, 772]. В отсутствие определенной причины ишемии мозга и предполагаемого скрытого кардиоэмболического источника (например, эмболического инсульта неясной причины) ни дабигатран, ни ривароксабан не имеют преимуществ перед АСК [775, 776].

Рекомендации по лечению АД и липидных нарушений аналогичны общим принципам, представленным в Разделе 10. Независимо от типа инсульта при АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. рекомендуется его снижение, что уменьшает риск повторного инсульта [777, 778]. Оптимальный уровень АД для пациентов, перенесших МИ, не установлен. При этом у больных с недавно перенесенным лакунарным инсультом целевым уровнем считается САД < 130 мм рт.ст.

Идут споры по поводу того, какие именно антигипертензивные препараты предпочтительно назначать после перенесенного инсульта или ТИА [779]. Наиболее весомая доказательная база касается ИАПФ/БРА и диуретиков, а также их комбинации [780]. Выбор класса антигипертензивных препаратов и конкретного препарата определяется в зависимости от клинической ситуации, в частности, наличия у пациента сопутствующих заболеваний.

Показана эффективность высоких доз статинов (аторвастатин в дозе 80 мг) в предотвращении повторных инсультов и событий у больных, перенесших инсульт (ишемический или геморрагический) или ТИА с уровнем ХС ЛНП от 2,5 до 5,0 ммоль/л [781].

Недавно проведенное исследование продемонстрировало, что целевой уровень ХС ЛНП должен быть ниже 1,8 ммоль/л [482].

Признаки цереброваскулярных поражений в отсутствие инсульта в анамнезе нередко обнаруживаются при обследовании мозга, особенно у пожилых. Немая цереброваскулярная болезнь несет в себе повышенный риск инсульта [782, 783]. АГ, СД, курение могут быть причиной этих изменений. Исследования по изучению оптимальной терапии немой ишемии мозга в настоящее время отсутствуют [784].

Таблица 50

Рекомендации по коррекции факторов риска и лечению у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
У больных с перенесенным МИ или ТИА, наряду с медикаментозным лечением, необходима модификация образа жизни	I	A	[749, 750, 758]
У больных с ИИ или ТИА необходима профилактика с помощью антитромботических препаратов. Выбор препарата зависит от механизма события. У больных с некардиоэмболическим ИИ или ТИА рекомендуются антиагреганты, при кардиоэмболическом ИИ или ТИА – антикоагулянты	I	A	[749, 758]
У больных с некардиоэмболическим ИИ рекомендуется профилактика только АСК, дипиридамолом в сочетании с АСК или только клопидогрелем	I	A	[761-764]
У больных с небольшим ИИ* или ТИА рекомендуется ДАТ АСК и клопидогрелем или АСК и тикагрелором в течение 3 недель после острого события	Ila	A	[769, 770, 774]
У больных с инсультом или ТИА и уровнем АД >140/90 мм рт. ст. рекомендуется его снижение	I	A	[775, 785]

Примечание: *Небольшой ишемический инсульт определяется по Шкале национальных институтов лечения инсульта ≤ 3 или ≤ 5 в зависимости от исследования.

Сокращения: АД – артериальное давление; АСК – ацетилсалициловая кислота; ДАТ – двойная антиагрегантная терапия; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ИИ – ишемический инсульт; МИ – мозговой инсульт.

16.3. Хроническая болезнь почек

Ключевое положение

- ХБП – независимый ФР ССЗ и эквивалент ИБС по риску осложнений;
- Пациенты с ХБП и ССЗ должны получать лечение в полном объеме в соответствии с национальными и международными рекомендациями при отсутствии противопоказаний;
- При лечении больных с ССЗ, особенно с СН, следует мониторировать СКФ и уровень калия сыворотки крови.

Пандемии ССЗ и ожирения привели к росту распространенности ХБП [786-788], которая составляет 11-12% в общей популяции и до 50% в старших возрастных группах. ХБП – третья по темпам роста причина смерти в мире [789-792]. ХБП и ССЗ имеют общие ФР (АГ, СД 2 типа, ожирение, дислипидемию, пожилой возраст, курение), в то же время при снижении функции почек начинают действовать специфические почечные ФР, которые ускоряют прогрессирование почечной патологии и оказывают влияние на риск развития и патогенез ССЗ [793-797]. Даже незначительное ухудшение функции почек у додиализных пациентов приводит к увеличению риска развития ССЗ и смерти, а снижение уровня СКФ с 75 до 15 мл/мин/1,73м² увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти в 3 раза [798, 799]. С одной стороны, частота ССЗ среди больных с дисфункцией почек выше, чем в общей популяции, в более чем в 1,5 раза [800-803], с другой, у больных с ССЗ значительно выше, чем в популяции, вероятность развития почечной дисфункции [804-806].

Анализ данных крупнейшего на сегодняшний день популяционного исследования (более 1 млн. участников) показал обратную для СКФ и прямую для альбуминурии ассоциацию с общей и сердечно-сосудистой смертностью, а также с риском развития почечных исходов, независимую от основных ФР ССЗ [116, 807]. Частота острого повреждения почек (ОПП) сопоставима с частотой ИМ и составляет 0,25% в общей популяции, 18% среди стационарных больных и достигает 30-70% среди тяжелобольных пациентов. Смертность больных с ОПП составляет по разным оценкам 28-82%, у 40% больных функция почек не восстанавливается к моменту выписки из стационара [167, 808-812].

ХБП определяется как нарушение структуры или функции почек, сохраняющееся более 3 месяцев. Критериями и маркерами ХБП являются альбуминурия [отношение альбумина к креатинину (Ал/Кр) >30 мг/г в разовых образцах мочи и/или СКФ <60 мл/мин/1,73м², рассчитанная по формуле СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology)]. Степень тяжести ХБП

разделяется на стадии (категории) в зависимости от уровня СКФ и альбуминурии. На том же основании больных стратифицируют по риску ССО и почечных исходов [813] (Таблица 51). Использование КИ может стать дополнительным инструментом стратификации риска пациентов с ХБП [814-816].

Учитывая тесные и многоуровневые взаимосвязи между сердечно-сосудистой системой и почками, значимое негативное влияние снижения СКФ и альбуминурии на прогноз ССЗ, пациентов с ХБП умеренной тяжести (СКФ 30-44 мл/мин/1,73м²; Ал/Кр <30 мг/г или СКФ 45-59мл/мин/1,73м² и Ал/Кр 30-300 мг/г или СКФ ≥60 мл/мин/1,73м²; Ал/Кр >300 мг/г) относят к группе с высоким ССР, а пациентов с тяжелой ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73м² или СКФ 30-44 мл/мин/1,73м² и Ал/Кр >30 мг/г) – к группе с очень высоким ССР [102].

Таблица 51

Комбинированный риск прогрессирования ХБП и развития ССО в зависимости от категории СКФ и выраженности альбуминурии [817, 818]

				Альбуминурия**		
				A1	A2	A3
				Норма или незначительно повышена	Умеренно повышена	Значительно повышена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73м ²)	C1	Высокая или оптимальная	≥90	Низкий*	Умеренный	Высокий
	C2	Незначительно снижена	60-89	Низкий*	Умеренный	Высокий
	C3а	Умеренно снижена	45-59	Умеренный	Высокий	Очень высокий
	C3б	Существенно снижена	30-44	Высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C4	Резко снижена	15-29	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C5	Почечная недостаточность	<15	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

Примечание:* низкий риск – как в общей популяции, в отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП. **Альбуминурия: определяется отношение альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи, СКФ рассчитывается по формуле СКД-EPI.

16.3.1. Алгоритм выявления ХБП у больных с ССЗ

Для диагностики ХБП у взрослых пациентов с ССЗ или высоким ССР необходимо:

- (1) определить уровень креатинина сыворотки и рассчитать СКФ по формуле СКД-EPI. Если рСКФ <60 мл/мин/1,73 м², повторить исследование через 3 месяца или ранее;
- (2) определить в утренней порции мочи отношение альбумин/креатинин (Ал/Кр). Если отношение Ал/Кр >30 мг/г (>3 мг/ммоль), повторить исследование через 3 месяца или ранее;
- (3) выполнить визуализирующие исследования для уточнения наличия почечного повреждения.

Если спустя 3 и более месяцев значения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и/или отношение Ал/Кр >30 мг/г (>3 мг/ммоль) сохраняются, диагностируют ХБП и проводят лечение в соответствии с рекомендациями. Если СКФ <30 мл/мин/1,73 м² или быстро снижается или отношение Ал/Кр>300 мг/г (>30 мг/ммоль), пациента следует направить к нефрологу.

16.3.2. Принципы ведения больных с ССЗ и ХБП

Оптимальная блокада РААС в сочетании со строгим контролем АД и гликемии позволяет снизить скорость прогрессирования ХБП с 10-12 до 2-3 мл/мин/1,73 м² в год. Лечение ИАПФ или БРА рекомендуется пациентам ХБП с СД, АГ и альбуминурией. Эти препараты следует титровать до максимально переносимой дозы [819-821]. Пациентам ХБП (без диализа) с СД рекомендуются индивидуализированные целевые показатели HbA1c в диапазоне от 6,5% до <8,0%. По данным исследований последних лет положительные эффекты ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2), включая кардио- и нефропротекцию, наблюдаются на всех этапах сердечно-сосудистого и почечного континуума, вне зависимости от статуса диабета [528, 822-824].

Пациенты с ХБП имеют высокий или очень высокий ССР и характерную дислипидемию: высокие ТГ, нормальный ХС ЛНП и низкий ХС ЛВП. Монотерапия статинами или в комбинации с эзетимибом оказывает у них положительное влияние на исходы АССЗ [485, 502, 825,826]. На ранних стадиях ХБП (30-90 мл/мин/1,73 м²) к терапии могут быть добавлены ингибиторы PCSK9 [827]. Пациентам, находящимся на диализе, начинать гиполипидемическую терапию не рекомендуется, однако ее можно продолжить в том случае, если до наступления терминальной стадии ХБП пациент уже ее получал [503, 504]. У больных ХБП высокого риска следует добиваться снижения ХС ЛНП <1,8 ммоль/л, а у пациентов очень высокого риска <1,4 ммоль/л [478]. Основные терапевтические стратегии при ХБП представлены в Таблицах 52 и 53.

Таблица 52

Терапевтические стратегии у больных с АГ и ХБП

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
ИАПФ или БРА рекомендованы пациентам с СД, АГ или альбуминурией. Эти препараты должны титроваться до максимально возможных дозировок при переносимости	I	B	
Целесообразно рассмотреть назначение иНГЛТ2 с доказанными преимуществами для исходов у пациентов с ХБП с целью предотвращения ухудшения почечной функции и снижения смертности	Ia	B	[824]

При наличии протеинурии или альбуминурии оправдано снижения САД <130 мм рт.ст. при условии мониторинга изменений СКФ и хорошей переносимости	IIb	B	
Достижение целевого АД обычно требует комбинированной терапии, рекомендуется комбинировать блокаторы РАС с другими антигипертензивными препаратами	I	A	
Не рекомендуется комбинированная терапия ИАПФ и БРА	III	C	
Антагонисты альдостерона не могут быть рекомендованы при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² , особенно в комбинации с блокаторами РАС, учитывая риск ухудшения функции почек и гиперкалиемии	III	C	

Сокращения: БРА – блокатор рецепторов ангиотензина, ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, ИНГЛТ2 – ингибитор натрий глюкозного котранспортера 2

Таблица 53

Рекомендации по лечению нарушений липидного обмена у пациентов с ХБП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Рекомендовано использование статинов или комбинации статинов и эзетимиба у пациентов 3-5 стадии ХБП, не нуждающихся в диализе	I	A	[485, 502, 826]
У пациентов, которые на момент инициации диализа получают терапию статинами или комбинацию статины/эзетимиб, особенно при АССЗ, рекомендовано продолжение терапии	IIa	C	
У пациентов с ХБП на диализе, не имеющих АССЗ, инициация терапии статинами не рекомендуется	III	A	[478]

Сокращения: АССЗ – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ХБП – хроническая болезнь почек

16.3.3. Профилактика прогрессирования ХБП

- На прогрессирование ХБП указывает снижение уровня СКФ на одну категорию и более. Снижение категории СКФ в сочетании со снижением СКФ не менее чем на 25% от предыдущего значения однозначно свидетельствует об ухудшении почечной функции.

- Пациентам с ХБП рекомендуются приемлемые физические нагрузки, отказ от курения, поддержание оптимальной массы тела. Всем пациентам с ХБП рекомендуется ограничение поваренной соли, фосфатов, калия, малобелковая или низкобелковая диета (0,8-0,6-0,3 г/кг/сут) с кетоаналогами незаменимых аминокислот, высокая калорийность рациона.

- Назначение и дозирование лекарственных препаратов у пациентов с ХБП следует осуществлять с учетом уровня СКФ (IA) [817, 818].

- Пациентам с ХБП С3а-С5, тяжелыми интеркуррентными заболеваниями и высоким риском развития ОПП показана временная отмена потенциально нефротоксичных препаратов и препаратов с почечным путем выведения (ИАПФ, БРА, АМКР, прямые ингибиторы ренина, диуретики, нестероидные противовоспалительные препараты, метформин, препараты лития, дигоксин и др.) (IC) [817, 818].

- Всем пациентам, принимающим потенциально нефротоксичные препараты, независимо от уровня СКФ и наличия ХБП, необходимо проводить регулярный контроль уровня СКФ, электролитов и сывороточной концентрации препарата (IA) [817, 818].

16.3.4. Ведение пациентов с ХБП с разным риском прогрессирования

У пациентов с ХБП необходимо не реже одного раза в год оценивать уровень СКФ и альбуминурии, у больных с высоким риском прогрессирования ХБП мониторировать функцию почек следует чаще. Уровни СКФ и альбуминурии следует учитывать при назначении терапии (Таблица 54).

Таблица 54

Частота обследований в год в зависимости от степени риска прогрессирования ХБП (снижения СКФ и выраженности альбуминурии) [797, 798]

				Альбуминурия*		
				A1	A2	A3
				Норма или незначительно повышена	Умеренно повышена	Значительно Повышена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
СКФ (мл/мин/1.73м ²)	Стадия 1	Высокая или оптимальная	≥90	1 при наличии ХБП	1	2
	Стадия 2	Незначительно снижена	60-89	1 при наличии ХБП	1	2
	Стадия 3а	Умеренно снижена	45-59	1	2	3
	Стадия 3б	Существенно снижена	30-44	2	3	3
	Стадия 4	Резко снижена	15-29	3	3	4+
	Стадия 5	Почечная недостаточность	<15	4+	4+	4+

Комментарии: окраска ячеек: зеленый - низкий риск (в отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ С1 или С2 не удовлетворяют критериям ХБП), желтый - умеренный, оранжевый - высокий риск, красный - очень высокий риск. Цифры в ячейках указывают частоту контроля СКФ и АУ в год.

16.4. Заболевания периферических артерий

Ключевые положения

- Атеросклеротические заболевания периферических артерий (ЗПА) у значительной части пациентов протекают бессимптомно;
- Профилактическое лечение при ЗПА идентично таковому у пациентов с атеросклерозом коронарных или сонных артерий, но специальных исследований именно в популяции пациентов с ЗПА крайне недостаточно, в результате чего для этих пациентов невозможно установить собственные целевые уровни ФР.

Термин «заболевания периферических артерий» объединяет поражения любых артериальных бассейнов, за исключением коронарных артерий и аорты.

Распространенность ЗПА различных локализаций в популяции различается. Риск ЗПА возрастает с возрастом, особенно при наличии основных ФР ССЗ – курения, АГ, дислипидемии и СД [688]. Так, по данным метаанализа [828], распространенность умеренных и выраженных стенозов сонных артерий ($\geq 50\%$) составляет в популяции 4,2%. Общемировая распространенность ААНК оценивается в 202 миллиона человек, из которых почти 40 млн. проживают в Европе [829]. ААНК обычно начинает появляться примерно с 50 лет, а начиная с 65-летнего возраста его распространенность экспоненциально увеличивается, достигая 20% к 80 годам. В странах с высоким уровнем дохода ААНК чаще отмечается у мужчин, в странах с низким и средним уровнем дохода – у женщин. Атеросклероз артерий верхних конечностей является редким явлением, за исключением стенозов подключичных артерий, распространенность которых в общей популяции оценивается в 2%, а у пациентов с сопутствующим поражением артерий НК – в 9% [830]. Распространенность периферического атеросклероза других локализаций (мезентериальных и почечных артерий) изучена недостаточно. Следует учитывать, что поражение атеросклерозом какого-то сосудистого бассейна не только нарушает функционирование кровоснабжаемого им органа, но и увеличивает риск ССО в целом. Так, у пациентов со стенозами сонных артерий повышен риск не только цереброваскулярных событий, но и ИМ. Риск коронарной смерти при наличии бессимптомного сужения сонной артерии (на $>50\%$) оценивается в 2,9% в год [831]. Имеются и многочисленные данные о повышении риска смерти от всех причин, ССЗ, ИМ и МИ у пациентов с клинически манифестным или бессимптомным ААНК [832]. Показатель ЛПИ $\leq 0,9$ ассоциируется с 2-кратным увеличением 10-летнего риска коронарных событий, смертности от ССЗ и общей смертности [695].

С учетом этих фактов ряд профессиональных обществ рекомендует скрининговое определение ЛПИ с целью выявления ААНК и проведения профилактических вмешательств

не только при наличии клинических подозрений на перемежающуюся хромоту, но и у пациентов из групп высокого риска: с другими ССЗ атеросклеротического генеза, ХБП, СД, СН, а также у пациентов в возрасте > 65 лет (или ранее у пациентов с высоким ССР, а при наличии указаний на заболевания артерий НК в семейном анамнезе – уже с возраста >50 лет) [688, 833]. Скрининговая программа с определением ЛПИ реализована в нашей стране в центрах здоровья [834].

У здоровых людей ЛПИ обычно составляет >1,0, а в качестве указания на ЗПА обычно применяется отрезная точка <0,90 [835]. С целью повышения диагностической ценности можно использовать или более низкое отрезное значение (<0,80), или среднее из трех измерений ЛПИ [836]. ЛПИ коррелирует с тяжестью ЗПА. ЛПИ <0,50 указывает на высокий риск ампутации. Сводная информация по ключевым профилактическим вмешательствам при ЗПА представлена в Таблице 57.

Таблица 57

Ключевые рекомендации по профилактике у пациентов с ЗПА

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Всем пациентам с ЗПА рекомендуется отказ от курения	I	B	[407, 837]
Всем пациентам с ЗПА рекомендуется здоровое питание и физическая активность	I	C	
Пациентам с перемежающей хромотой рекомендуются: - контролируемые физические тренировки	I	A	[838-840]
- тренировки без наблюдения специалиста при отсутствии возможности тренироваться под контролем	I	C	
Пациентам с симптомным ЗПА рекомендуется дезагрегантная терапия	I	C	
При ЗПА рекомендуется терапия статинами	I	A	
Пациентам с ЗПА и АГ рекомендуется АД <140/90 мм рт.ст.	I	A	[841-843]
Пациентам с ЗПА и СД рекомендуется тщательный контроль гликемии	I	A	[844]
ИАПФ и БРА должны рассматриваться в качестве терапии первой линии для пациентов с ЗПА и АГ	Ia	B	[461, 845]

У пациентов с СД и симптомным ААНК без риска кровотечений может быть рассмотрена комбинация ривароксабана в низкой дозировке (2,5 мг 2 раза в день) и АСК (100 мг 1 раз в день)	IIb	B	[783]
---	-----	---	-------

Сокращения: АСК – ацетилсалициловая кислота; ЗПА – заболевания периферических артерий, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, АГ – артериальная гипертензия, ААНК – атеросклероза артерий нижних конечностей; ЗПА - заболевания периферических артерий

Хотя выраженность влияния различных ФР ССЗ на разные сосудистые бассейны различается, у всех пациентов с ЗПА необходимо проводить скрининг и коррекцию всех имеющихся у них ФР [688].

Курение является очень важным ФР ЗПА. В общей популяции курение увеличивает риск развития ЗПА в 2-7 раз [846]. Эффект отказа от курения при ЗПА особенно хорошо продемонстрирован в отношении атеросклероза сонных артерий и поражения артерий НК [407]. При поражении артерий НК отказ от курения увеличивает проходимое расстояние и снижает риск ампутации [783]. Пациенты с ЗПА должны получать медицинскую помощь по отказу от курения, кроме того, необходимо учитывать пассивное курение.

Увеличение ФА при ЗПА имеет подтвержденное лечебное действие при перемежающейся хромоте: уменьшается выраженность симптомов и улучшается переносимость нагрузок. По данным метаанализа 12 исследований [847], физические тренировки эффективно уменьшали симптомы, увеличивали время безболевой ходьбы и качество жизни (использовались разные типы физических тренировок, в основном контролируемые, не менее 2 раз в неделю).

Дезагреганты при ААНК используются для предотвращения как связанных с нижними конечностями, так и общих СС событий. Оптимальная антитромбоцитарная стратегия все еще не определена [848]. В настоящее время двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) рекомендуется только после вмешательства (независимо от типа стента) в течение как минимум 1 месяца. У пациентов с изолированным бессимптомным ААНК (например, низким ЛПИ) применение дезагрегантов не рекомендуется [688].

По данным исследования COMPASS добавление низких доз ривароксабана к АСК у пациентов АССЗ с ЛПИ <0,90 снижало не только число ССО, но и серьезные нежелательные явления со стороны конечностей, включая ампутации (ОР 0,54), хотя и за счет более высокого риска большого кровотечения [538].

Гиполипидемическая терапия статинами снижает риск смерти и ССО у пациентов с ЗПА, независимо от наличия или отсутствия сопутствующей ИБС [688]. Целевой уровень ХС ЛНП для пациентов с ЗПА составляет <1,4 ммоль/л (55 мг/дл), при исходном уровне 1,4-2,6 ммоль/л (55-100 мг/дл), допустимо снижение на $\geq 50\%$. Статины обеспечивают умеренное улучшение проходимого расстояния и снижают риск неблагоприятных событий для нижних конечностей [849, 850]. Комбинирование статинов с эзетимибом [851] или ингибитором PCSK9 также имеет благоприятные эффекты [852].

Контроль АД проводится согласно общим рекомендациям, изложенным в Разделе 9. Целевые значения АД при АГ преимущественно основаны на данных INVEST (международное исследование верапамила-SR / трандолаприла) [841]. САД ниже 110-120 мм рт.ст. может увеличить частоту СС событий у лиц с ЗАНК [842]. Ингибиторы АПФ и БРА снижают частоту СС событий у пациентов с ЗАНК [461, 853], и являются предпочтительными (в качестве монотерапии или как часть режима комбинированной терапии) [854]. Лечение ИАПФ и БРА у пациентов с очень высоким риском, к которым относятся и больные с ЗПА, обеспечивает доказанные позитивные эффекты помимо собственно антигипертензивного.

Пациентов с ААНК не противопоказаны бета-блокаторы, которые обладают кардиопротективным действием. По данным метаанализа 11 рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с легкими и умеренными ААНК при приеме бета-блокаторов не обнаружено ухудшения функциональных возможностей или симптомов перемежающейся хромоты [855], тем не менее, их следует с осторожностью назначать при критической ишемии, угрожающей конечностям.

Пробелы в доказательной базе

- *В популяции пациентов с ЗПА проведено недостаточно исследований. Большая часть данных была получена у пациентов с ИБС и сопутствующими ЗПА;*
- *Оптимальный вид антитромботической терапии и ее эффективность у пациентов с различными проявлениями симптомного или бессимптомного ЗПА отчасти не определены.*

16.5. Хроническая сердечная недостаточность

Ключевые положения

- У всех пациентов с ХСН должны проводиться мероприятия по кардиоваскулярной профилактике, они должны начинаться как можно раньше и проводиться на основании многофакторного интегрированного подхода;
- Фармакотерапия больных с СН должна быть комплексной и включать в себя хорошо изученные и рекомендованные лекарственные средства, которые могут позитивно влиять на патогенетические звенья заболевания.

СН – это клинический синдром, состоящий из выраженных симптомов (например, одышка, лодыжечные отеки и усталость), которые могут сопровождаться признаками, вызванными нарушением структуры и/или функции сердца (например, повышенное давление в яремной вене, хрипы в легких и периферические отеки), которые приводят к повышенному внутрисердечному давлению и/или недостаточному сердечному выбросу в покое и/или во время физической нагрузки [428, 745]. Одной из ведущих причин СН является ИБС, что дает нам право рассматривать этот синдром как тяжелое клиническое проявление АССЗ. С другой стороны, при СН практически любой формы значительно увеличивается риск ССО (ИМ, аритмии, ИИ, сердечно-сосудистой смерти) [856]. Вне зависимости от степени тяжести клинических проявлений СН и преимущественного типа дисфункции сердца (систолическая и/или диастолическая), существенно увеличивается риск госпитализаций по ССЗ (включая госпитализации из-за ухудшения течения СН), сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин [857].

Диагноз ишемической СН свидетельствует об очень высоком ССР и полностью оправдывает рекомендации в отношении терапевтических стратегий вторичной профилактики. Кроме того, пациентам с СН для снижения СС заболеваемости и смертности рекомендуется назначение комплексной фармакотерапии.

СН, представляя собой клинический синдром, развивающийся обычно на поздних стадиях сердечно-сосудистого континуума, чаще всего у пациента продвинутого возраста с сопутствующей патологией, фактически представляет собой совокупность множественных дезадаптационных механизмов, проявляющихся появлением определенной клинической симптоматики. Все это ведет к необходимости длительного интенсивного лечения, агрессивность которого связана с быстротой развития и спектром имеющейся симптоматики [428, 745]. Цель фармакотерапии СН – уменьшение клинической симптоматики и частоты госпитализаций по причине обострений ХСН, улучшение качества жизни, повышение выживаемости, в том числе увеличение количества лет, свободных от тех или иных сердечно-

сосудистых событий. Краеугольным камнем успешности лечения СН служит высокая приверженность пациентов к длительному лечению, которая возможна только при успешном терапевтическом альянсе между врачом и больным, эффективности рекомендованного лечения (уменьшение выраженности симптомов заболевания и повышение качества жизни), позволяющей пациенту поверить в успешность лечебного подхода и, тем самым, обеспечить соблюдение его схемы.

Современная терапия больных с СН должна проводиться в рамках междисциплинарных программ кардиореабилитации, куда входят информирование больного и его родственников о заболевании, рекомендации по проведению физических тренировок, по профилактике острых респираторных и простудных заболеваний, по предупреждению беременности, социальная реабилитация. Всем курящим пациентам следует настоятельно рекомендовать отказаться от курения, а при подозрении на алкогольную кардиомиопатию, - отказ от употребления алкоголя [858-861].

Что касается коррекции ФР ССЗ, то здесь основные правила для пациентов с ССЗ, применимы и при СН. Однако при СН низкий уровень ХС [859-863] и низкая МТ связаны с повышенной смертностью [864]. Пациентам с СН не рекомендуется начинать гиполипидемическую терапию без убедительных показаний к ее использованию [428]. В то время как непреднамеренная потеря веса связана с худшим прогнозом независимо от исходного ИМТ, эффекты преднамеренного снижения веса остаются неясными.

Напротив, регулярные физические тренировки (особенно комбинация аэробных и силовых нагрузок) улучшают клиническое состояние всех пациентов с СН [865, 866] и прогноз у пациентов с СНнФВ, а также уменьшают бремя ССЗ [866,867].

Рекомендуется обследовать всех пациентов с СН с целью выявления СС и сопутствующих заболеваний, если они присутствуют, их следует лечить [857]. Эти заболевания включают ИБС, АГ, нарушения липидного обмена, СД, ожирение, кахексию и саркопению, заболевания щитовидной железы, ХБП, анемию, дефицит железа и апноэ сна [428,857].

Фармакотерапия больных с СН должна быть комплексной и включать в себя хорошо изученные и рекомендованные лекарственные средства, которые могут позитивно влиять на патогенетические звенья заболевания. У пациентов с симптоматической СНнФВ нейрогормональные антагонисты (ИАПФ [868-871], АРНИ [426, 427, 872, 873], бета-блокаторы [874-880] и АМКР [881, 882] улучшают выживаемость и снижают риск госпитализаций,

связанных с СН [428]. Важно, что эти препараты следует титровать до максимально переносимых доз, которые могут быть разными для мужчин и женщин, особенно у пациентов, недавно выписанных после госпитализации по поводу СН [428, 883, 884]. Определенной эффективностью в отношении клинических исходов обладают и БРА [885], однако в последних версиях клинических рекомендаций значимость препаратов данной группы снижена по сравнению с предыдущими версиями [428].

Ингибиторы НГЛТ2 (в настоящее время эффективность в данной области доказана у дапаглифлозина и эмпаглифлозина), добавленные к нейрогормональной блокаде, снижают риск смерти от ССЗ и госпитализации по причине СН у пациентов с симптоматической СНнФВ, с или без СД [527, 528], и рекомендуются для всех пациентов с симптоматической СНнФВ, уже получавших ИАПФ (или АРНИ), бета-блокаторы и АМКР.

Есть данные о том, что пероральный стимулятор рецепторов растворимой гуанилатциклазы (верцигуат), применяемый вместе со стандартной нейрогормональной блокадой симптоматическим пациентам с СНнФВ при недавней госпитализации по СН, обеспечивает снижение общей смертности и госпитализаций по причине СН [886].

Другие препараты дают умеренную дополнительную пользу отдельным пациентам с симптоматической СНнФВ. С этой точки зрения следует рассмотреть диуретики [887, 888], ивабрадин [889, 890], комбинацию гидралазина и изосорбида динитрата [891], внутривенное введение карбоксимальтозата железа [892-895]. Дигоксин [896] может рассматриваться в качестве дополнительной терапии у отдельных пациентов с симптоматической СНнФВ. Некоторые из этих препаратов снижают СС заболеваемость и смертность (например, ивабрадин).

Кроме того, у отдельных пациентов с симптоматической СНнФВ существуют показания к постановке имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора с целью снижения риска внезапной смерти и общей смертности, а также к сердечной ресинхронизирующей терапии, снижающей заболеваемость и смертность [428].

Таблица 58

Рекомендации по медикаментозным и немедикаментозным вмешательствам у пациентов с симптоматической (класс II-IV NYHA) сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (фракция выброса левого желудочка <40%) с доказанными преимуществами для клинических исходов, включая сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Пациентам с СН рекомендовано участие в соответствующих программах кардиореабилитации для снижения риска госпитализации по СН и смерти	I	A	[858-861]
Кардиореабилитация с физическими тренировками рекомендована стабильным пациентам с симптомной СНнФВ для снижения риска госпитализации по СН	I	A	[873, 867]
Рекомендовано обследовать пациентов с СН как на СС, так и на другие сопутствующие заболевания, лечить их наиболее безопасным и эффективным способом, не только уменьшающим симптоматику, но и улучшающим прогноз ^c	I	A	
Пациентам с симптомной СНнФВ рекомендовано назначение ИАПФ в дополнение к бета-блокаторам или АМКР для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти	I	A	[868-871]
Пациентам со стабильной симптомной СНнФВ рекомендовано назначение бета-блокаторов в дополнение к ИАПФ (или АРНИ) и АМКР для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти	I	A	[874-880]
АМКР рекомендованы пациентам с СНнФВ, получающих ИАПФ (или АРНИ) и бета-блокаторы для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти	I	A	[881, 882]
Сакубитрил/валсартан рекомендован пациентам с СНнФВ в качестве замены ИАПФ для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти	I	B	[426, 427, 872]
БРА рекомендованы для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти у тех пациентов с симптомной СНнФВ, которые по той или иной причине не могут принимать ИАПФ и/или АРНИ (пациенты также должны получать бета-блокаторы и АМКР)	I	B	[885]
Дапаглифлозин и эмпаглифлозин рекомендованы в дополнение к оптимальному лечению ИАПФ (или АРНИ), бета-блокаторами или АМКР для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти	I	A	[527,528]
Веригуат может рассматриваться для снижения риска госпитализации по поводу СН или смерти у пациентов с симптомной СНнФВ, у которых СН прогрессирует, несмотря на прием ИАПФ (или АРНИ), бета-блокаторы	IIb	B	[886]

или АМКР			
Диуретики рекомендованы пациентам с СНнФВ и признаками и/или симптомами застоя для снижения риска госпитализации по поводу СН	I	C	[887, 888]
Назначение ивабрадина необходимо рассмотреть у симптомных пациентов с ФВЛЖ $\leq 35\%$ с синусовым ритмом, ЧСС в покое ≥ 70 уд в мин. несмотря на лечение оптимальными дозировками бета-блокаторов (или максимально переносимой дозировкой) для снижения риска госпитализации по поводу СН и СС смерти. Пациенты также должны получать ИАПФ (или АРНИ) и АМКР	IIa	B	[889]
Назначение ивабрадина необходимо рассмотреть у симптомных пациентов с ФВЛЖ $\leq 35\%$ с синусовым ритмом, с ЧСС в покое ≥ 70 уд в мин. при непереносимости или наличии противопоказаний к бета-блокаторам для снижения риска госпитализации по поводу СН и риска смерти. Пациенты также должны получать ИАПФ (или АРНИ) и АМКР	IIa	C	[890]
Назначение гидралазина и изосорбида динитрата необходимо рассмотреть у симптомных пациентов с СНнФВ с непереносимостью ИАПФ, БРА или АРНИ (или противопоказаниями к ним) для снижения риска смерти	IIa	B	[891]
Внутривенное введение карбоксимальтозы железа следует рассмотреть симптомным пациентам с СН и ФВЛЖ $< 45\%$ и дефицитом железа, определяемым как концентрация ферритина в сыворотке < 100 нг/мл или концентрация ферритина в сыворотке 100-299 нг/мл и насыщение трансферрина $< 20\%$ для облегчения симптомов СН, улучшения переносимости физических нагрузок и качества жизни	IIa	A	[892-894]
Следует рассмотреть возможность внутривенного введения карбоксимальтозы трехвалентного железа у пациентов, недавно госпитализированным по причине СН с ФВЛЖ $< 50\%$, дефицитом железа, определяемым как концентрация ферритина в сыворотке < 100 нг/мл или концентрация ферритина в сыворотке 100-299 нг/мл и насыщение трансферрина $< 20\%$ для снижения риска госпитализаций по причине СН	IIa	B	[897]
Дигоксин может рассматриваться у пациентов с СНнФВ с синусовым ритмом и симптомами СН, несмотря на терапию ИАПФ (или АРНИ), бета-блокаторами и АМКР для снижения риска госпитализации (от всех причин и СН)	IIb	B	[896]

Сокращения: АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ – ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина, ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛЖ – левый желудочек, СН –

сердечная недостаточность, СНФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, уд/мин. – ударов в минуту
NYHA = New York Heart Association.

16.6. Нарушения сна и синдром обструктивного апноэ сна

Ключевое положение

- Несмотря на многочисленные данные о наличии взаимосвязи СОАС с АГ, ИБС, ФП, инсультом и СН, на данный момент не удалось получить доказательств того, что лечение СОАС улучшает сердечно-сосудистый прогноз.

Проблемы со сном или ненормальная продолжительность сна связаны с повышенным ССР [898-900]. Оптимальным для здоровья сердечно-сосудистой системы считается сон в течение 7 часов за ночь [901].

Распространенность нарушений сна в общей популяции составляет 32,1%: бессонница – 8,2%, парасомния – 6,1%, гиперсомния – 5,9%, синдром беспокойных ног и движения конечностей во время сна – 2,5% и связанные со сном нарушения дыхания – 7,1% [902].

Бессонница (инсомния) представляет собой клинический синдром, характеризующейся жалобами на расстройство ночного сна (трудности инициации, поддержания сна или пробуждение раньше желаемого времени) и связанные с этим нарушения в период дневного бодрствования, возникающие даже когда времени и условий для сна достаточно [903]. Распространенность бессонницы в общей популяции оценивается в 9-15% [904], среди медицинских пациентов около 20%, а среди пациентов с ССЗ она достигает 44% [905, 906]. В последнее десятилетие появляется все больше доказательств связи бессонницы с АГ [907, 908], ИБС [909-912], СН [913, 914] и сердечно-сосудистой смертностью [915, 916]. Несмотря на доказательства наличия связи между нарушениями сна и ССЗ, причинно-следственные механизмы в настоящее время остаются неясными. Предполагаемые механизмы, вероятно, связаны с нарушением регуляции гипоталамо-гипофизарной оси, повышенной активностью симпатической нервной системы и воспалением [917]. Для верификации диагноза бессонницы необходимо проведение следующих мероприятий: соматическое обследование, сбор психиатрического/психологического анамнеза, истории сна, актиграфия и/или полисомнография (при наличии дополнительных показаний). Для лечения бессонницы применяются: поведенческие и психологические методы коррекции, в частности когнитивно-поведенческая терапия инсомнии (контроль стимуляции, релаксационные методики; ограничение сна) и лекарственные препараты (снотворные препараты Z-группы,

бензодиазепиновые препараты, препараты мелатонина, антидепрессанты, препараты лекарственных трав) [918].

СОАС является наиболее важным нарушением дыхания, связанным со сном, который характеризуется повторяющимися обструктивными апноэ, гипопноэ (продолжительность каждого из которых превышает 10 секунд) и/или связанными с дыхательными усилиями активациями головного мозга, вызванными повторяющимся коллапсом верхних дыхательных путей во время сна. По глобальным оценкам предполагается, что СОАС легкой-тяжелой степени (индекс апноэ/гипопноэ >5 соб/ч) могут иметь 936 миллионов человек в возрасте от 30 до 69 лет в мире, СОАС средней-тяжелой степени (индекс апноэ/гипопноэ >15 соб/ч) – 425 миллионов человек [919]. По данным субанализа эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ установлено, что храп, который является одним из маркеров СОАС, встречается в РФ у 58,2% мужчин и 51,8% женщин, а апноэ — у 9,7% мужчин и 8,3% женщин (согласно опросным шкалам) [920].

Экспериментальные и популяционные данные идентифицируют СОАС как значимый ФР ССЗ и подтверждают его связь с повышенным риском развития ССЗ и смертностью [921-924]. Эти данные продемонстрированы во многих исследованиях, независимо от влияния ожирения и других сопутствующих факторов, однако, не всегда ясно, является ли СОАС непосредственной причиной или только частью в континууме, так как большинство ССЗ имеют многофакторный этиологический риск.

Для скрининга СОАС могут применяться опросные шкалы (Берлинский опросник, опросник Страдлинга), ночная оксиметрия, а для оценки сонливости в дневные часы – Шкала сонливости Эпворта. Для верификации диагноза СОАС необходимо обследование. Золотым стандартом диагностики СОАС является полисомнография в условиях лаборатории сна, однако для пациентов с высокой предтестовой вероятностью неосложненного СОАС (другими состояниями потенциально способными повлиять на дыхание во время сна) средней и тяжелой степени возможно проведение исследований в домашних условиях (кардиореспираторное мониторирование, респираторное мониторирование, компьютерная сомнография) [925].

Золотым стандартом лечения СОАС является создание постоянного положительного давления в дыхательных путях (ПАП-терапия) [926]. В большинстве исследований сообщается об уменьшении числа респираторных событий, связанных со сном, дневной сонливости, улучшении качества сна и жизни, контроля АД и промежуточных сердечно-сосудистых

конечных точек. Однако в настоящий момент не продемонстрировано преимущество в снижении бремени ССЗ (например, смертности от ССЗ, ИМ, МИ) [927-930]. Целесообразность использования ПАП-терапии исключительно с целью профилактики ССО в настоящий момент не доказана, однако этот вид лечения должен быть использован у пациентов с выраженными симптомами апноэ сна или тяжелой гипоксемией, а также при определенных клинических ситуациях с доказанной эффективностью ПАП-терапии (резистентная гипертензия, нарушения ритма и проводимости) [710, 931-933].

Дополнительные вмешательства, включающие изменение образа жизни: уменьшение ожирения, воздержание от алкоголя, гигиена сна и снижение стресса играют важную роль как самостоятельно, так и в комбинации с ПАП-терапией.

Пробелы в доказательной базе: необходимы дополнительные исследования для оценки вклада нарушений сна, в том числе бессонницы и СОАС в развитие ССЗ и осложнений, а также для выявления категории пациентов, которые получают наибольшую пользу от применения того или иного метода лечения.

16.7. Хроническая обструктивная болезнь легких

Ключевые положения

- ССЗ и ХОБЛ часто сочетаются, распространенность ССЗ выше у пациентов с более выраженной обструкцией дыхательных путей и тяжелым течением ХОБЛ;
- У пациентов с ХОБЛ, госпитализированных по поводу ХСН, ИМ, реваскуляризации коронарных артерий, выше риск летального исхода по сравнению с пациентами без ХОБЛ;
- Пациентам с ХОБЛ рекомендуется вакцинация против гриппа, пневмококковой инфекции, COVID-19.

ХОБЛ – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз [934]. Курение, в том числе пассивное, является общим ФР для ХОБЛ и ССЗ, с ним связаны до 80-90% случаев ХОБЛ [935]. Другой общий ФР – загрязнение окружающей среды поллютантами, включая профессионально-производственные и домашние факторы [934, 936, 937]. Распространенность ХОБЛ среди взрослого населения

составляет 11,7%, в некоторых странах достигает 20% [937, 938]. С учетом широкой распространенности курения, самих ССЗ (особенно в старших возрастных группах), сочетание ССЗ и ХОБЛ является частым [939-941]. По данным ВОЗ ХОБЛ входит в 10 основных причин смерти населения в мире (на четвертом месте) [942].

Диагностика ХОБЛ основана на проведении спирометрии. Критерием диагноза является величина отношения объема форсированного выхода ($ОФВ_1$)/форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $<0,7$ после ингаляции бронхолитика (обычно 400 мкг сальбутамола), несмотря на проводимое лечение, а также отсутствие других причин обструкции дыхательных путей [934, 937]. Показанием для проведения спирометрии, в числе прочих, является скрининг среди лиц с высоким риском заболеваний органов дыхания [943].

ССЗ и ССО могут быть у пациентов с ХОБЛ любой степени тяжести, при этом их распространенность выше у пациентов с более выраженной обструкцией дыхательных путей и тяжелым течением ХОБЛ [944-945]. Показано наличие ассоциаций ХОБЛ с ИБС, ХСН, нарушениями ритма сердца (включая ФП), тромбоэмболией легочной артерии, атеросклерозом, СД, остеопорозом, анемией, депрессией, риском ССО [939, 940, 946-953]. Результаты крупного метаанализа показали, что у пациентов с ХОБЛ в 2,5 раза выше риск развития ССЗ (ОШ 2,46), в том числе в 2-5 раз риск ИБС, нарушений ритма сердца, СН, патологии малого круга кровообращения, ЗПА. Кроме того, при наличии ХОБЛ чаще регистрируются АГ (ОШ 1,33), СД (ОШ 1,36) и курение (ОШ 4,25) [941]. В другом исследовании распространенность ССЗ у больных ХОБЛ была в 7,7 раз выше, чем у пациентов без ХОБЛ [953].

Связь ХОБЛ с развитием и наличием ССЗ объясняется прежде всего *персистирующим системным воспалением*, индуцированным ФР, в первую очередь курением [954, 955]. При этом именно курение, как ингалируемый ирритант, является более значимым ФР развития ССЗ по сравнению с органической пылью, по-видимому, это связано с влиянием курения на жесткость артерий и другие патофизиологические механизмы развития ССЗ [956]. Системное воспаление и оксидативный стресс, возникающие при ХОБЛ, приводят к ремоделированию сосудов и атеросклерозу, способствуют активации прокоагулянтных механизмов [945, 957-959]. Активность системного воспаления при ХОБЛ, наиболее выраженная при обострениях, характеризуют маркеры (фибриноген, СРБ, лейкоциты крови, ИЛ-6, ИЛ-8, ТНФ- α), многие из которых

ассоциированы с ССЗ [955]. Маркером обострений и предиктором смерти от ХОБЛ, признан фибриноген [960, 633].

Наличие ХОБЛ неблагоприятно влияет на исходы у пациентов с ССЗ. У пациентов с ХОБЛ, госпитализированных по поводу ХСН, ИМ, реваскуляризации коронарных артерий, выше риск летального исхода по сравнению с пациентами без ХОБЛ [961-964]. При обострениях ХОБЛ не только утяжеляются респираторные симптомы и картина заболевания, но и возрастает риск ССО и смерти [959, 965-967]. Падение $ОФВ_1$ у больных ХОБЛ на 10% ассоциировано с ростом летальности от сердечно-сосудистых причин на 28% и частоты не фатальных ССО на 20% [952]. Даже после купирования обострения в ближайшие дни и недели риск ИМ и МИ остается повышенным [966]. При обострении ХОБЛ в первые 30 дней ОР ССО (смерти, ИМ, нестабильной стенокардии, МИ, ТИА) может быть повышен почти в 10 раз (ОР 9,9), а через 30 дней – примерно в 4 раза (ОР 3,8), он остается повышенным в течение года после обострения ХОБЛ [965]. Обострение ХОБЛ, потребовавшее госпитализации, повышает риск смерти от острого ИМ, ишемического и геморрагического инсульта в течение 90 дней [968]. Если у пациента с обострением ХОБЛ повышен уровень сердечных тропонинов, то высока вероятность ССО, включая летальный исход, как в течение 30 дней, так и в более отдаленном периоде [969]. Частота обострений ХОБЛ (3 и более) за год связана с риском неблагоприятных ССО [947].

Среди ассоциированных с ХОБЛ ССЗ особое место занимают нарушения ритма, которые в среднем встречаются у 10-20% пациентов с ХОБЛ [970, 971] и типичны при тяжелом течении заболевания [972-976]. Наиболее часто встречается ФП, которая независимо ассоциирована с ХОБЛ, с низким $ОФВ_1$ и существенно ухудшает прогноз [973, 977-982]. В одном из исследований риск новых случаев ФП был в 1,8 раз выше при значении $ОФВ_1$ 60-80% от должных значений (по сравнению с $ОФВ_1 >80%$), а риск госпитализаций по поводу ФП был выше в 1,3 раза при $ОФВ_1$ 60-80% от должного, и в 1,8 раз при $ОФВ_1 <60%$ по сравнению с $ОФВ_1 \geq 80%$ [973]. ФП может быть спровоцирована обострением ХОБЛ или сама стать триггером обострения. Исследования прошлых лет продемонстрировали, что препараты, используемые для лечения ХОБЛ могут обладать проаритмогенным эффектом [983, 984]. Рекомендуемые в настоящее время для регулярной терапии ХОБЛ длительно действующие β_2 -агонисты и м-холинолитики, а также ингаляционные глюкокортикостероиды в целом имеют хороший профиль безопасности [985-988]. По мнению экспертов международного комитета GOLD наличие ФП не должно влиять на

терапию ХОБЛ, однако требуется уделять внимание пациентам, использующим короткодействующие β_2 -агонисты и теофиллин – препараты, которые могут вызывать ФП и затруднять контроль над частотой сокращения желудочков сердца [937, 989, 990].

Немедикаментозная профилактика ССЗ у больных ХОБЛ аналогична таковой у пациентов без ХОБЛ. Особое место занимают программы физической реабилитации, повышающие качество жизни и физическую активность больных [991]. Важно отметить значимость профилактики ХОБЛ и ССЗ на популяционном уровне, включающей контроль основных поведенческих ФР и ФР окружающей, в том числе производственной среды.

Медикаментозная вторичная профилактика ССЗ. Медикаментозное лечение ИБС, ХСН, аритмии, АГ, гиперлипидемии и СД у больных ХОБЛ проводится в соответствии с рекомендациями по этим нозологиям. Селективные бета-блокаторы могут использоваться у больных ХОБЛ, если они рекомендованы по поводу ССЗ. Использование селективных бета-блокаторов у пациентов с ХСН и ХОБЛ сопряжено с улучшением прогноза [937]. Нет доказательств уменьшения эффекта длительно действующих β_2 -агонистов при применении бета-блокаторов у пациентов ХОБЛ с повышенным ССР, как и данных об увеличении этого риска [992]. У больных ХОБЛ с крайне тяжелой обструкцией дыхательных путей первичное назначение бета-блокаторов целесообразно осуществлять с предосторожностью: уточнять динамику респираторных симптомов (тест САТ (COPD Assesment Test) (Приложение 5), шкала Modified Medical Research council dyspnea Scale (mMRC) (Приложение 6)) и ОФВ₁.

Влияние медикаментозной терапии ХОБЛ на сердечно-сосудистую систему и прогноз. В крупном исследовании установлено положительное влияние терапии ХОБЛ с использованием м-холинолитика длительного действия тиотропия на сердечно-сосудистые исходы. Показано более позднее возникновение первого события СН и снижение смертности от ССЗ на 14% (ОР 0,86) [993, 994]. Двойная и тройная ингаляционная терапия среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ также продемонстрировала снижение не только респираторной, но и сердечно-сосудистой летальности [995, 996]. Однако представляется целесообразной более тщательная оценка данных ЭКГ у больных с ХСН и ФП при применении высоких доз β_2 -агонистов, а также при первом в жизни пожилого пациента назначении двойной бронхолитической терапии (длительно действующий β_2 -агонист и длительно действующий м-холинолитик). Кроме того, несмотря на объективную пользу от применения длительно действующих бронхолитиков в терапии ХОБЛ, есть данные о возможной связи применения длительно действующих β_2 -агонистов с риском СН, что

требует определенной осторожности при их применении у пациентов с СН в анамнезе [997]. *Системные глюкокортикостероиды* применяемые при тяжелом обострении ХОБЛ (реже как компонент регулярной терапии ХОБЛ крайне тяжелого течения), могут сопровождаться гипокалиемией, нарушениями ритма, включая ФП, тромботическими осложнениями, утратой контроля АД и СД [998, 999]. Ингаляционные глюкокортикостероиды, рекомендуемые при некоторых фенотипах ХОБЛ (эозинофилии, сопутствующей бронхиальной астме и частых обострениях), имеют лучший профиль безопасности [937]. Использование ингаляционных глюкокортикостероидов у больных ХОБЛ ассоциировано со снижением активности системного воспаления [1000] и проявлений ИБС у больных с сочетанием двух заболеваний [1001].

Вакцинопрофилактика респираторных инфекций. Примерно половина обострений ХОБЛ связаны с респираторной инфекцией, при которой у больных ХОБЛ, как и у пациентов с ССЗ и высоким ССР, высок риск летального исхода [1002]. COVID-19 также ассоциирован с неблагоприятными исходами при наличии и ХОБЛ, и ССЗ [1003-1005]. Респираторные инфекции в 2 раза повышают риск развития первого ИМ и МИ [1006]. Пациенты с ХОБЛ, ССЗ, несколькими НИЗ, курильщики имеют в несколько раз большую вероятность заболеть пневмококковой инфекцией [1007], которая может осложняться неблагоприятными событиями, включая ССО [1007-1010]. Пациентам с ХОБЛ рекомендуется вакцинация против гриппа, пневмококковой инфекции, COVID-19 [934, 937, 1011]. В некоторых странах рекомендуют и вакцинацию против коклюша, если пациент не был привит в подростковом возрасте [1012].

16.8. Кардиоваскулярная профилактика при онкологических заболеваниях

Ключевые положения

- Пациенты с онкологическими заболеваниями после лечения химиотерапией или лучевой терапией имеют повышенный риск развития ССЗ и ССО, особенно при наличии традиционных ФР ССЗ;*
- Более высокий ССР у пациентов с ОНЗ коррелирует как с видом, так и с дозами назначенного лечения;*
- Лечение ССЗ и коррекция модифицируемых ФР должны проводиться до, во время и после курсов лечения ОНЗ.*

В настоящее время ОНЗ являются одной из основных причин смертности. При этом современная противоопухолевая терапия, включающая химию, лучевую и таргетную терапию, позволяет сохранять жизнь и социальную адаптацию онкологическим больным в

течение многих лет. Однако применение многих противоопухолевых препаратов ограничено из-за их побочных, в ряде случаев тяжелых ССО, обозначенных термином «кардиотоксичность». Ранее под этим термином подразумевалось индуцированное химиотерапией снижение фракции выброса ЛЖ за счет его гипокинезии, с появлением симптомов ХСН [1013]. В настоящее время это понятие существенно расширилось за счет многочисленных нежелательных явлений и ССО, вызываемых химио-, лучевой терапией, иммунными и таргетными препаратами. К ним, помимо систолической и/или диастолической дисфункции миокарда и ХСН, относятся ИБС, артериальная или легочная гипертензия, инсульты, мио- и перикардиты, поражение клапанного аппарата, аритмии, тромбозы и тромбоземболии, кровотечения [1014]. Все эти осложнения являются результатом непосредственного влияния противоопухолевой терапии на функцию и строение сердца и сосудов, но могут быть и следствием ускоренного развития ССЗ, особенно при наличии у онкологических больных традиционных ФР ССЗ. Именно поэтому кардиотоксичность противоопухолевой терапии стала второй ведущей причиной развития ССЗ и смертей у онкологических пациентов, полностью излеченных от рака или находящихся в длительной ремиссии [1015]. Прирост смертности от неонкологических заболеваний у этой категории больных за последние десять лет составил 30,5%. На раннем этапе кардиотоксичность может не проявляться, при этом выявление субклинической дисфункции миокарда имеет решающее значение для профилактики наиболее грозного ССО химиотерапии – ХСН, приводящей к смерти в течении полутора-двух лет после ее манифестации.

К настоящему времени хорошо изучены поражения сердца и сосудов при применении некоторых групп и конкретных химиопрепаратов, применяемых для лечения опухолей, а также лучевой терапии:

- антрациклиновые антибиотики (доксорубицин, адрамицин), ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб и др.), иммуномодуляторы (леналидомид), циклофосфамид, ифосфамид, клофарабин, герцептин способны вызвать тяжелую кардиотоксичность, проявляющуюся снижением сократительной функции ЛЖ и развитием острой или быстро прогрессирующей ХСН;

- таксаны (доцетаксел), HER2-таргетные препараты (пертузумаб), ингибиторы тирозинкиназы (сунитиб, сорафениб) ассоциируются с несколько менее выраженным риском развития СН со снижением систолической функции ЛЖ;

- ингибиторы контрольных точек иммунитета (ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб и др.) способны вызывать фульминантный миокардит и тяжелую невоспалительную кардиотоксичность;

- многоцелевые ингибиторы киназы (нилотиниб), а также антрациклины способны вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ и жизнеугрожающие аритмии;

- ФП может быть вызвана применением ингибитора тирокиназы брутона (ибрутиниба), а также ритуксимаба;

- АГ может возникать при применении бевацизумаба, ибрутиниба;

- легочная АГ возникает у небольшого количества пациентов, получающих ингибиторы тирозинкиназы (дазатиниб) и ингибиторы эндотелиального фактора роста сосудов (бевацизумаб);

- лучевая терапия на область средостения у онкологических больных может приводить к развитию радиационно-индуцированных заболеваний сердца, включая ИБС, перикардиты, а в отдаленном периоде после лечения – к развитию клапанных пороков сердца и фиброзу миокарда, тяжелой кальцификации аорты и другим тяжелым осложнениям. Однако связанные с ней изменения выявляются, как правило, спустя годы после воздействия ионизирующего излучения [1016].

Частота ССО, вызванных противоопухолевой терапией, широко варьирует в зависимости от режима применяемой химио- и лучевой терапии рака, ее продолжительности, дозы химиопрепаратов, возраста, пола и сопутствующих заболеваний онкологических пациентов.

Показано, что имеющиеся у онкологических пациентов явные или скрытые ССЗ, либо их предикторы являются значимыми ФР тяжелых поражений сердца при химио- и/или лучевой терапии опухолей. Наиболее выраженное влияние противоопухолевого лечения на развитие ССО оказывают такие коморбидные заболевания, как ХСН, ИБС, атеросклероз периферических артерий, перенесенный МИ, тромбоз глубоких вен нижних конечностей или перенесенная легочная эмболия, дилатационная кардиомиопатия. С высоким риском кардиотоксичности противоопухолевой терапии ассоциируется наличие тяжелого поражения клапанов сердца, АГ, удлиненный интервал QT, повышенный уровень высокочувствительных тропонинов и/или мозгового натрийуретического пептида, пожилой возраст пациентов.

В этой связи первичная профилактика кардиотоксичности должна включать:

- выявление классических ФР ССЗ, повышающих исходный риск кардиотоксичности перед применением потенциально кардиотоксических химиопрепаратов и/или лучевой терапии злокачественного новообразования;

- тщательное изучение анамнеза: сбор сведений о имеющихся и/или перенесенных ранее ССЗ, выявленных ранее ФР ССЗ, предшествующем лечении кардиотоксичными химиопрепаратами.

Перечень необходимых мероприятий для первичной профилактики кардиотоксичности перед началом и в процессе специфической терапии ОНЗ должен включать тщательное (желательно неоднократное) измерение АД, исследование HbA1c, липидного профиля, кардиальных биомаркеров (высокочувствительных тропонинов, натрийуретических пептидов), проведение электрокардиографии и эхокардиографии (при возможности, определение глобальной продольной деформации ЛЖ) [1015].

У всех онкологических пациентов, независимо от потенциального риска кардиотоксичности, перед назначением химиотерапии необходимо, помимо скрининга ФР ССЗ, провести их коррекцию, включая достижение целевых уровней АД, липидов и глюкозы крови, отказ от курения, соблюдение принципов здорового питания, поддержание рекомендованного уровня физической активности, а также лечение сопутствующих ССЗ [1017].

Для определения потенциального риска развития кардиотоксичности при планировании лечения определенными противоопухолевыми препаратами следует ориентироваться на специальные таблицы вероятности ССО, представленные в меморандуме рабочей группы по кардиоонкологии Европейского общества по СН и Европейского общества кардиологов [1015], согласованном мнении российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии [1018]. Первичная профилактика сердечно-сосудистой токсичности при противоопухолевой терапии направлена на предотвращение или минимизацию развития повреждения сердечно-сосудистой системы у пациентов без ССЗ [1015, 1019], а у тяжелых онкологических больных с множественными сопутствующими заболеваниями требует обсуждения и согласования между кардиологами и онкологами [11015, 1020, 1021].

В настоящее время для первичной профилактики кардиотоксичности предлагается использовать бета-блокаторы последних генераций (карведилол, бисопролол, небиволол),

ИАПФ (эналаприл, периндоприл) или БРА, АРНИ (сакубитрил/валсартан), антагонисты альдостерона, статины и миокардиальные цитопротекторы (триметазидин, фосфокреатин) [1018]. Эти препараты назначаются в соответствии с потенциальным риском поражения сердца в процессе предстоящего лечения противоопухолевыми препаратами, а также при наличии классических ФР ССЗ или уже существующих у онкологических больных заболеваний сердца и сосудов.

Таблица 59

Рекомендации по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний при онкологических заболеваниях

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Коррекция модифицируемых ФР ССЗ рекомендуется до, во время и после противоопухолевой терапии	I	C	[1022]
Назначение дексразоксана может рассматриваться у взрослых онкологических пациентов с высоким и очень высоким риском кардио- и вазотоксичности, которым показана химиотерапия антрациклинами	IIb	B	[1023-1025]
Назначение липосомальных антрациклинов следует рассматривать у взрослых онкологических пациентов с высоким и очень высоким риском кардио- и вазотоксичности, которым показана химиотерапия антрациклинами	IIa	B	[1018, 1026]
ИАПФ или БРА и бета-блокаторы, рекомендованные для лечения СН, следует рассмотреть для первичной профилактики у пациентов с высоким и очень высоким ССР, получающих антрациклины и/или анти-HER2 терапию	IIa	B	[1018, 1026]
ИАПФ или БРА и бета-блокаторы, рекомендованные для лечения СН, следует рассмотреть для первичной профилактики у пациентов с высоким и очень высоким ССР, получающих таргетную терапию, которая может спровоцировать СН	IIa	C	[1018, 1026]
Статины могут рассматриваться для первичной профилактики у взрослых онкологических пациентов с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистой токсичности, получавших антрациклины	IIb	B	[1018]

Сокращения: БРА – блокатор рецепторов ангиотензина, ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, СН – сердечная недостаточность, ССР – сердечно-сосудистый риск, HER2 – human epidermal growth factor receptor 2 (рецептор фактора роста эпидермиса), ФР – фактор риска

Вторичная профилактика проводится пациентам с признаками субклинического поражения сердца (с умеренным снижением фракции выброса ЛЖ без клинической картины СН, локальной дисфункцией миокарда ЛЖ, снижением его глобальной продольной деформации, повышением уровня биомаркеров повреждения миокарда при отсутствии клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии) теми же препаратами для минимизации риска последующего прогрессирования систолической дисфункции и развития СН. При высоком риске кардиотоксичности возможна модификация предстоящей противоопухолевой терапии, например, ограничение суммарной дозы антрациклинов в рекомендованных пределах, изменение режима и продолжительности их введения, использование усовершенствованных способов доставки антрациклинов (липосомальных форм), назначение ингибиторов топоизомеразы II (дексразоксан), а также применение альтернативных схем противоопухолевой терапии, исключающих препараты с высокой потенциальной кардиотоксичностью [1018, 1025].

При появлении признаков поражения сердца, возникших на фоне противоопухолевой терапии, выбор наиболее рациональной тактики определяется тяжестью и видом поражения: степенью снижения и абсолютной величиной фракции выброса ЛЖ, наличием или отсутствием миокардита или ишемии миокарда, тяжестью аритмии и/или уширением QRS-комплексов на ЭКГ, стойкостью АГ и др.

16.9. Неалкогольная жировая болезнь печени

Ключевые положения

- *Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) повышает смертность населения как за счет печеночных причин, таких как цирроз и гепатоцеллюлярный рак, так и внепеченочных проявлений и осложнений, таких как метаболический синдром, ССЗ, СД 2-го типа и др.).*
- *Своевременный скрининг, ранняя диагностика, лечение и профилактика повреждения печени и основных ассоциированных состояний является важной клинической задачей.*

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – заболевание, при котором более 5% гепатоцитов аккумулирует жир, что происходит в отсутствие чрезмерного употребления алкоголя [1027]. НАЖБП в настоящее время является самым частым хроническим заболеванием печени в мире. В среднем, 25,2% населения мира имеют данный диагноз [1028]. По данным многоцентрового исследования DIREG2 в России распространенность НАЖБП среди амбулаторных пациентов составляет 37,3% [1029].

Спектр тяжести НАЖБП варьирует от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита и цирроза печени. Стеатоз – доброкачественное состояние, при котором имеется жировая инфильтрация печени, но отсутствует воспаление, тогда как при стеатогепатите имеет место лобулярное воспаление, дегенерация и фиброз с риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака.

Накапливается все больше данных о том, что НАЖБП является сильным самостоятельным ФР развития ССЗ, независимым от СД, дислипидемии или ожирения [1030]. Метаанализ 13 проспективных исследований с включением более 241 000 пациентов показал, что НАЖБП ассоциирована с сердечно-сосудистой и общей смертностью [1031]. Причем, у пациентов с НАЖБП риск ССО существенно выше, чем риск печеночных осложнений (риск смертельных и не смертельных ССЗ [1032]). В основе механизма повышения риска атеросклероза у пациентов НАЖБП лежит субклиническое воспаление, избыточная продукция макрофагами висцеральной жировой ткани провоспалительных цитокинов (интерлейкинов, фактора некроза опухоли и др.), инсулинорезистентность и дислипидемия.

Клинический подход, включающий скрининг, раннюю диагностику (с помощью неинвазивного УЗИ), лечение и своевременную профилактику повреждений печени и основных ассоциированных состояний, является важной задачей практикующего врача. Лечение НАЖБП включает профилактику прогрессирования поражения печени, регресс стеатоза и стеатогепатита, а также снижение уровней кардиометаболических ФР. Для этого используются немедикаментозные (здоровое питание, увеличение ФА, снижение МТ) методы и фармакотерапия. Последняя, по сути, направлена на коррекцию кардиометаболических ФР (ожирение, дислипидемию, СД). Показано, что агонисты рецепторов ГПП-1, используемые при лечении СД, улучшают печеночные функциональные тесты, уменьшают стеатоз, но при этом не влияют на фиброз печени [1033]. Назначение гиполипидемической терапии (статины в монотерапии или в комбинации с эзетимибом), сохраняют свою эффективность и безопасность у пациентов с НАЖБП, а также доказанно улучшают сердечно-сосудистый прогноз [1034]. Особое место в лечении НАЖБП занимает урсодезоксифолевая кислота (УДФК), которая оказывает на гепатоциты цитопротективное, антиоксидантное и антифибротическое действие и обладает собственным гиполипидемическим эффектом. Использование высоких доз УДФК (28-35 мкг/кг) на протяжении года ассоциировано со снижением уровня печеночных ферментов, маркеров

фиброза и инсулинорезистентности [1035]. В отечественном исследовании РАКУРС показана эффективность комбинированной схемы применения УДФК (урсосан) и статинов на протяжении 6 месяцев в отношении уменьшения числа гепатотоксических эффектов статинов и усиления их гиполипидемического эффекта [1036]. Значимое снижение уровня печеночных ферментов, атерогенных липидов, ТКИМ и 10-летнего расчетного риска ССО установлено при применении УДФК (урсосан 15 мг/кг/день) в течение 6 месяцев в рамках международного многоцентрового исследования «Успех», проведенного в реальной клинической практике [1037]. В систематическом обзоре и метаанализе 2018 г. показан эффект УДФК в отношении еще одного ФР – гипергликемии при применении от 6 недель до 2 лет (значимое снижение глюкозы натощак и HbA1c) [1038].

16.10. Воспалительные заболевания

Ключевые положения

- У больных с ревматоидным артритом (РА) высокой активности показатель ССР по Шкале SCORE следует умножить на коэффициент 1,5;
- Другие аутоиммунные заболевания, такие как анкилозирующий спондилит или тяжелые формы псориаза, увеличивают ССР, однако несколько в меньшей степени чем РА;
- У больных с аутоиммунными заболеваниями интенсивная гиполипидемическая терапия обеспечивает снижение риска развития ССЗ и их осложнений.

Воспаление играет существенную роль в патогенезе атеросклероза и соответственно вносит вклад в структуру смертности от ССЗ [1039]. Системное воспаление увеличивает ССР как напрямую, так и опосредованно за счет усиления воздействия других ФР [1039]. Анализ базы данных, полученной на популяции в 2,3 млн человек [1040], подтвердил результаты ранее проведенных небольших исследований и убедительно показал, что наличие РА увеличивает ССР, независимо от традиционных ФР [1041].

Оценка риска ССЗ рекомендуется всем пациентам с хроническими воспалительными заболеваниями не реже одного раза в 5 лет, переоценка ССР должна проводиться при изменениях в основной патогенетической терапии. У больных с РА расчетный показатель ССР следует умножить на коэффициент 1,5. Учитывая более высокие риски ССО у пациентов с РА, рекомендуется рассмотреть у них скрининг на наличие бессимптомных атеросклеротических бляшек с помощью дуплексного сканирования сонных артерий [1041].

Помимо РА, ряд других заболеваний, связанных с воспалением, также

ассоциируются с увеличением риска ССЗ. Так, риск ССЗ примерно на 20% выше у пациентов с активным воспалительным заболеванием кишечника [1042], псориазом (особенно тяжелыми формами) [1043, 1044], анкилозирующим спондилоартритом [1045]. Однако для данной категории пациентов не рекомендуется использовать поправочный коэффициент 1,5 для расчета ССР.

Убедительные данные о независимом повышении ССР при других аутоиммунных состояниях отсутствуют.

Среди всех кардиотропных препаратов статины рассматриваются как препараты первой линии при лечении больных хроническими воспалительными заболеваниями (в том числе с целью уменьшения воспаления). Данные ретроспективного анализа рандомизированных исследований подтверждают обусловленное статинами снижение ССР при аутоиммунных заболеваниях [1046]. У пациентов с РА, несмотря на более низкие исходные уровни ХС, ХС ЛНП, регулярный прием статинов ассоциируется со снижением риска ИМ на 25%, ССО — на 20-55%, общей смертности — на 57%. Отмена статинов у больных РА более чем на 3 месяца ассоциируется с увеличением риска ИМ на 60% и общей смертности на 79% [1047-1049].

В настоящее время проводятся многочисленные исследования по оценке влияния различных вариантов противовоспалительной терапии на сердечно-сосудистые исходы.

В исследовании CANTOS у пациентов с высоким уровнем высокочувствительного С-реактивного белка показано позитивное влияние моноклонального антитела к провоспалительному цитокину IL-1b (канакинумаба) на риск ССО [1050]. Однако использование этого препарата не получило дальнейшего развития в связи с большей частотой фатальных инфекций и высокой стоимости. В качестве противовоспалительного препарата у пациентов с ССЗ исследовался также метотрексат, однако его эффективность в снижении исходов ССЗ не доказана [1039].

В 2019 г. исследование COLCOT продемонстрировало значительно снижение риска неблагоприятных исходов ССЗ (ОР 0,77) при применении низких доз колхицина (0,5 мг в день, 1 раз/сут.) у пациентов с недавним острым ИМ. Последующее исследование LoDoCo2 (второе исследование с низкой дозой колхицина) подтвердило эти результаты в группе пациентов с хронической ИБС (ОР 0,69) [108]. Однако в этом исследовании была обнаружена тенденция к увеличению не сердечно-сосудистой смертности, что требует дальнейшего изучения.

Возможность использования колхицина в повседневной практике еще предстоит установить на основании дальнейших клинических исследований и повседневной практики. Тем не менее, обнадеживающие результаты оправдывают рассмотрение возможности назначения низких доз колхицина у отдельных пациентов из группы высокого риска.

Таблица 60

Рекомендации по противовоспалительной терапии у пациентов с ССЗ

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
В качестве вторичной профилактики ССЗ может быть рассмотрено назначение колхицина в низкой дозе (0,5 мг 1 раз/сут), особенно при неоптимальном контроле других факторов риска или при повторных ССО на фоне оптимальной терапии.	IIb	A	[108, 109]

Сокращения: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ССО – сердечно-сосудистые осложнения

16.11. Инфекции (грипп, новая коронавирусная инфекция, вирус иммунодефицита человека, периодонтит). Вакцинация

Ключевые положения

- Инфекционные заболевания (ИЗ) могут повышать риск ССЗ и ССО;
- Профилактика ИЗ, в том числе и посредством вакцинации, является перспективным направлением профилактики неблагоприятных исходов.

В последнее время также активно дискутируется возможность предотвращения ССЗ за счет снижения риска ИЗ. Многочисленные исследования демонстрируют ассоциацию ряда ИЗ с транзиторным повышением риска ССО.

Довольно давно установлена связь ССЗ и гриппа. Грипп/острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) ассоциированы с повышением риска ССО [1051]. В связи с этим ежегодную вакцинацию против гриппа следует рассматривать у всех пациентов с подтвержденными ССЗ, особенно в старших возрастных группах [1051-1055]. Грипп может стать пусковым механизмом, провоцирующим развитие ССО [1056-1059]. В целом ряде исследований показано нарастание частоты острого ИМ в сезонные периоды повышения заболеваемости гриппом/ОРВИ [1051-1055]. Риск развития острого ИМ возрастает после ОРВИ более чем в 4 раза, причем в наибольшей степени – в течение первых трех суток [1051-1055]. Согласно Кохрановскому обзору 2015 г. [1060], вакцинация от гриппа у

пациентов с ССЗ более чем наполовину снижает риск сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,45) и комбинированных сердечно-сосудистых конечных точек. Профилактика гриппа, особенно посредством вакцинации, способна предотвратить вызванный гриппом острый ИМ [1056].

COVID-19 также продемонстрировал отчетливую связь с ССЗ и ССО. Хотя COVID-19 на начальных этапах поражает преимущественно дыхательную систему, накопленные клинические данные свидетельствуют о мультисистемном характере заболевания [1061, 1062]. Тяжесть заболевания устойчиво коррелирует с возрастом и наличием сопутствующей патологии, прежде всего с АГ, ИБС, ФП, СД 2 типа, ХБП [1063, 1064]. Перечисленные заболевания являются значимыми неблагоприятными предикторами более тяжелого течения COVID-19, развития осложнений и смертельных исходов [1065, 1066]. Долгосрочные последствия COVID-19 пока изучены недостаточно, однако накапливаются данные, свидетельствующие о различных соматических последствиях заболевания, когнитивных нарушениях, снижении качества жизни и психоэмоциональных расстройствах. В связи с этим пациенты с ССЗ являются приоритетной группой для вакцинации против COVID-19.

Активно дискутируется возможность предотвращения ССЗ за счет снижения риска респираторных инфекций посредством вакцинации пневмококковыми вакцинами. По данным метаанализов [1067, 1068] вакцинация от пневмококковой инфекции приводит к снижению риска ССЗ и показателей смертности, при этом защитный эффект более выражен у пожилых людей и лиц с высоким ССР. В 2020 г. опубликован метаанализ 7 исследований, продемонстрировавший снижение риска смерти у пациентов с ССЗ при вакцинации на 22%, однако однозначно говорить о достоверности снижения не представляется возможным (ввиду серьезного риска систематической ошибки в трех из включенных исследований) [1069]. Несмотря на отсутствие рандомизированных клинических исследований, последние Российские и Европейские рекомендации по ХСН предполагают рутинную вакцинацию против пневмококковой инфекции у всех пациентов с недостаточностью кровообращения с целью профилактики осложнений [745].

Инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) связано с 19% повышением риска развития ЗПА и ИБС в дополнение к традиционным ФР атеросклероза [1070, 1071]. Однако у больных с длительным снижением количества CD4 лимфоцитов <200 клеток/мл риск возникновения неблагоприятных событий, связанных с ЗПА, увеличен

почти в 2 раза, тогда как для тех, у кого количество CD4 лимфоцитов длительно >500 клеток/мл, риск возникновения событий, связанных с ЗПА, не повышен по сравнению с неинфицированными ВИЧ людьми [1072].

В нескольких исследованиях была показана связь между патологией пародонта и ССЗ [1073-1075]. В частности, выявлена связь между повышенными титрами антител к бактериям пародонта и выраженностью атеросклероза [1076, 1077]. Тем не менее, несмотря на предварительные данные, требуются дальнейшие исследования для оценки возможности улучшения прогноза при успешном активном лечении или профилактике периодонтита [1078, 1079].

Таким образом, взаимосвязь инфекционных и ССЗ представляется неоспоримой. Профилактика ИЗ, в том числе и посредством вакцинации, является перспективным направлением профилактики неблагоприятных исходов.

16.12. Мигрень

Ключевые положения

- *Наличие мигрени необходимо учитывать при оценке ССР. Мигрень ассоциирована с 2-кратным увеличением риска ИИ и 1,5-кратным увеличением риска ИБС.*

Мигрень – заболевание, характеризующееся приступообразной односторонней пульсирующей головной болью, сопровождающейся повышенной чувствительностью к свету, звуку, тошнотой и/или рвотой и длящейся около 4-72 часа. Мигрень является достаточно распространенной причиной головных болей населения мира (около 15%). По данным российских исследований распространенность мигрени во взрослой популяции РФ составляет в среднем 15,9-20,8% (13,5% случаев – мигрень без ауры, 2,4% – мигрень с аурой %) [1080, 1081].

Согласно результатам исследования Global Burden of Disease Study, мигрень является вторым по распространенности неврологическим заболеванием во всем мире и причиной большей инвалидности, чем все другие неврологические расстройства [1082].

В исследованиях продемонстрировано, что мигрень ассоциирована с 2-кратным увеличением риска ИИ и 1,5-кратным увеличением риска ИБС [1083-1086]. Эти ассоциации наиболее значимы для пациентов, страдающих мигренью с аурой [1083, 1086, 1087]. Кроме того, в ряде исследований продемонстрировано, что ССР выше при сочетании мигрени с курением [1088] или с использованием комбинированных гормональных контрацептивов

[1089-1092]. В этой связи женщинам с мигренью рекомендуется избегать использования комбинированных гормональных контрацептивов [1091, 1092], однако в этой области необходимы дополнительные исследования, поскольку на текущий момент недостаточно данных о роли контрацептивных препаратов с низкими дозами эстрогенов. Учитывая молодой средний возраст пациентов с мигренью, абсолютное увеличение ССР на индивидуальном уровне невелико, но из-за высокой распространенности мигрени оно крайне значимо на популяционном уровне [1090].

Следует отметить, что рекомендуемые при мигрени немедикаментозные мероприятия, такие как когнитивно-поведенческая терапия, практики осознанности и физические тренировки, потенциально могут снижать ССР. Кроме того, отдельные препараты для профилактики мигрени, такие как бета-блокаторы и БРА, могут иметь дополнительные преимущества при наличии сопутствующих ССЗ [1091]. Рекомендуется мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с мигренью.

16.13. Ишемическая болезнь сердца

Ключевые положения

- Пациенты, с установленным диагнозом ИБС относятся к категории очень высокого риска развития ССО;
- Основной задачей практикующего врача является формирование основных принципов здорового образа жизни и устранение модифицируемых факторов (избыточная МТ, курение, АГ, СД, дислипидемия);
- Основными целями медикаментозного лечения являются устранение симптомов заболевания и профилактика сердечно-сосудистых осложнений.
- Для профилактики сердечно-сосудистых осложнений рекомендовано использование гиполипидемической и антитромботической терапии

В структуре смертности от ССЗ ведущее место занимает смертность от ИБС (27%). Причем 42% от всех умерших в результате ИБС – лица трудоспособного возраста [1093]. При этом только 40-50% всех больных ИБС знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение, тогда как в 50-60% случаев заболевание остается нераспознанным. Почти у половины больных с ИБС ИМ является первым проявлением (манифестацией) заболевания [1093, 1094].

Пациенты с установленным диагнозом ИБС относятся к категории очень высокого риска развития ССО. Соответственно, основные цели ведения данной категории пациентов направлены на устранение симптомов заболевания и улучшение прогноза. Достижению

целей способствует адекватная медикаментозная терапия и мероприятия, направленные на контроль ФР, включая изменение образа жизни.

16.13.1. Немедикаментозное лечение.

Основной задачей практикующего врача является формирование основных принципов здорового образа жизни и устранение модифицируемых факторов (избыточная МТ, курение, АГ, СД, дислипидемия). Для достижения этих задач разработаны программы кардиореабилитации, благодаря которым продемонстрирована положительная динамика в борьбе с основными ФР ССЗ. Кроме того, кардиореабилитация способствует повышению физической работоспособности, приверженности к лечению, существенно улучшает психологическое состояние и качество жизни пациентов ИБС. Основные принципы описаны в соответствующих разделах (Разделы 5, 7, 9, 10) [1095].

16.13.2. Медикаментозная терапия.

Основными целями медикаментозного лечения ИБС являются устранение симптомов заболевания и профилактика ССО. Для профилактики ССО рекомендовано использование гиполипидемической и антитромботической терапии (Таблица 61).

Так как дислипидемия – ведущий ФР развития и прогрессирования атеросклероза, а пациенты с верифицированным диагнозом ИБС относятся к категории очень высокого риска развития ССО – рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л. В случае, когда пациент с ИБС перенес в течение 2 лет на фоне липидснижающей терапии повторное ССО, рекомендовано снижение ХС ЛНП <1,0 ммоль/л. Для достижения данных целей показано назначение как высокоинтенсивной статинотерапии (максимально переносимых дозировок), так и ее комбинации с эзетимибом и ингибиторами PCSK9 (подробнее – Раздел 10). Липидснижающая терапия при ИБС проводится, при отсутствии побочных эффектов, неопределенно долго [101, 478].

Антитромботическая терапия АСК рекомендуется всем пациентам с ИБС. Клопидогрел можно назначать при непереносимости АСК как альтернативу при вторичной профилактике. В соответствии с российскими рекомендациями по стабильной ИБС [1095] следует рассмотреть возможность добавления второго антитромботического препарата (ингибитора P2Y₁₂ или ривароксабана в низких дозах) к АСК в качестве долгосрочной вторичной профилактики для пациентов с высоким риском ишемии, но без высокого риска кровотечения. Его также можно рассмотреть у пациентов с умеренным риском ишемии и без высокого риска кровотечения, но ожидаемая польза будет менее выраженной [1095].

У пациентов после ОКС стандартом является ДАТТ в течение 12 месяцев, предпочтительно прасугрелом или тикагрелором в комбинации с АСК [1096-1098]. Существуют противоречивые данные о том, является ли прасугрел более предпочтительным, чем тикагрелор [1099, 1100]. Шестимесячная продолжительность ДАТТ после ОКС как правило слишком мала [1101], но может рассматриваться у отдельных пациентов с высоким риском кровотечения. У пациентов стабильной ИБС, которым проводится плановое ЧКВ, стандартная продолжительность ДАТТ составляет 6 месяцев, но возможно ее сокращение до 1-3 месяцев, если риск кровотечения очень высок [665]. Клопидогрел является препаратом выбора среди ингибиторов P2Y₁₂, но прасугрел и тикагрелор могут рассматриваться после сложных вмешательств [1102].

Длительная ДАТТ (>12 месяцев) после ЧКВ по поводу ОКС или стабильной стенокардии является опцией для пациентов, которые хорошо переносят ДАТТ и имеют признаки высокого ишемического риска [665, 1103].

У пациентов со стабильной ИБС при заболеваниях, имеющих существенное значение для прогноза (постинфарктный кардиосклероз, АГ, СД, СН), для профилактики ССО рекомендуется назначать ИАПФ или БРА [1095, 760].

Таблица 61

Рекомендации для пациентов с различными формами ИБС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
АСК 75-100 мг в день рекомендован всем пациентам после ИМ или реваскуляризации	I	A	[1104]
После ОКС в течение 12 мес. рекомендована ДАТТ ингибитором P2Y ₁₂ и АСК, при отсутствии высокого риска кровотечений	I	A	[1096-1098]
У пациентов стабильной ИБС после ЧКВ, независимо от типа стента, рекомендуется клопидогрел 75 мг в день в дополнение к АСК на 6 месяцев, если нет оснований для уменьшения продолжительности (1-3 месяца) в связи с риском или возникновением жизнеугрожающего кровотечения	I	A	[665]
Добавление второго антитромботического препарата (ингибитора P2Y ₁₂ [*] или ривароксабана ^{**}) к АСК для длительной вторичной профилактики следует рассмотреть у пациентов с высоким ишемическим риском и без высокого риска кровотечения	IIa	A	[106, 665, 1102-1104]

Добавление второго антитромботического препарата (ингибитора P2Y ₁₂ * или ривароксабана**) к АСК для длительной вторичной профилактики можно рассмотреть у пациентов с умеренным ишемическим риском без высокого риска кровотечения	IIb	A	[106, 665, 1102-1104]
ИАПФ или БРА рекомендуются после перенесенного ИМ, а также при СН, АГ или СД	I	A	[665]
Бета-блокаторы рекомендуются у пациентов с дисфункцией ЛЖ или систолической СН	I	A	[665]
У пациентов с доказанным АССЗ рекомендована пероральная липидснижающая терапия с достижением целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (55мг/дл) или снижением ≥50% от исходного.	I	A	

Сокращения: АСК – ацетилсалициловая кислота; АССЗ – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; БРА – блокатор рецепторов ангиотензина; ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия; ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛЖ – левый желудочек; ОКС – острый коронарный синдром; СД – сахарный диабет; СН – сердечная недостаточность; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

Примечание: * тикагрелор 60 мг х 2 раза в день или клопидогрель 75 мг 1 раз в день или прасугрел 10 мг 1 раз в день; ** ривароксабан 2,5 мг х 2 раза в день

Пробелы в доказательной базе

- *Требует дальнейшей оценки эффективности и безопасности АСК или другой антитромботической терапии у пациентов без клинических проявлений ИБС, но с атеросклеротическим заболеванием, идентифицированным на изображениях, таких как КТ-коронарография.*
- *Оптимальная длительная антитромботическая терапия у пациентов с высоким риском ишемических событий неизвестна.*
- *Клинические исследования, сравнивающие эффективность и безопасность ингибиторов P2Y₁₂ по сравнению с низкими дозами ривароксабана или других ингибиторов фактора Ха, в комбинации с АСК, необходимы для определения того, какие подгруппы получают большую клиническую пользу от каждой стратегии.*

16.14. Мультиморбидность

Ключевые положения

- *Для мультиморбидных пациентов с ССЗ необходима смена парадигмы от лечения, ориентированного на болезнь, к помощи, ориентированной на конкретного пациента с учетом всех имеющихся у него заболеваний и предпочтений.*

Мультиморбидность у больных с кардиоваскулярной патологией подразумевает наличие двух или более заболеваний, включая, как минимум, одно ССЗ [102, 1105, 1106]. У данной категории пациентов индивидуальный профиль мультиморбидности может

включать два и более ССЗ, а также два и более некардиальных заболевания (кардиоваскулярная и/или некардиальная мультиморбидность). В группе пациентов с сочетанием кардиоваскулярной и некардиальной мультиморбидности (суммарно 4 и более заболеваний) риск фатальных и нефатальных осложнений является наиболее высоким.

Быстрый рост популяции лиц пожилого возраста в сочетании с улучшением выживаемости после острых ССЗ [1107] ведут к увеличению числа пожилых кардиологических пациентов с мультиморбидностью [1108, 1109]. Это приводит к высокими затратам системы здравоохранения [1110, 1111], худшим показателями исходов, более высокой частоте повторных госпитализаций [1112] и смертности [1113]. До 70% пациентов в возрасте >70 лет имеют хотя бы одно ССЗ и две трети – также сопутствующие заболевания [1110].

С другой стороны, как ССЗ, так и мультиморбидность у пациентов с кардиоваскулярной патологией выявляются во все более раннем возрасте [1114-1116], что приводит к увеличению продолжительности периода осуществления лечебно-профилактических мер у мультиморбидных пациентов с ССЗ. Наличие мультиморбидности у больных с ССЗ в большинстве случаев впервые регистрируется в среднем, а не пожилом возрасте. Именно у мультиморбидных пациентов молодого и среднего возраста наиболее эффективна профилактика ССО [1116], поэтому основной группой для профилактики прогрессирования кардиоваскулярной мультиморбидности и ее осложнений являются лица трудоспособного возраста с ССЗ [1115, 1116]. У пожилых пациентов с ССЗ мультиморбидность более выражена (больше суммарное число заболеваний и тяжесть их клинического течения). В целом мультиморбидность усложняет лечение, профилактику и является отягощающим прогностическим фактором у пациентов с ССЗ всех возрастных групп [1105, 1106, 1110, 1117].

Наиболее распространенными ССЗ у пациентов старше 60 лет являются АГ, дислипидемия, ИБС, аритмии сердца [1110]. У пожилых пациентов с ССЗ наиболее частые сопутствующие некардиальные заболевания – СД, ожирение, ХБП, анемия, артрит, ХОБЛ, депрессия, ОНЗ, остеоартрит, снижение остроты зрения. Большинство исследований не выявили гендерных различий частоты и числа сопутствующих заболеваний, однако у мужчин чаще фиксируют сочетанные ССЗ, а у женщин – сопутствующие заболевания, не связанные с кардиоваскулярной патологией, в частности, депрессию, анемию [1109, 1113,

1114, 1116, 1118]. У лиц молодого/среднего возраста с ССЗ и мультиморбидностью чаще других диагностируются АГ, ожирение и болезни органов дыхания (последние преимущественно у курящих) [1114, 1115]. В более старшем возрасте АГ остается наиболее частой (80-90% случаев) кардиоваскулярной патологией у мультиморбидных пациентов с ССЗ [1110, 1117].

У мультиморбидных пациентов с кардиоваскулярной патологией профилактика заключается прежде всего в предупреждении развития ССО и новых ССЗ [102, 1105, 1106, 1116]. При этом стратегия и тактика профилактики в основном не отличаются от таковых, что изложены в соответствующих разделах данных рекомендаций, однако, есть и особенности.

Существующие в настоящее время клинические рекомендации по лечению ССЗ преимущественно сосредоточены на одном из ССЗ. У мультиморбидных пациентов применение на практике клинических рекомендаций в отношении одного конкретного ССЗ нередко невозможно по причине так называемой «терапевтической конкуренции», когда назначение лекарственного препарата (ЛП) показано при одном из сочетанных заболеваний, но может ухудшить течение другого из них [1107]. Проблемы при лечении ССЗ у мультиморбидных пациентов также связаны с взаимодействиями по типу «болезнь-болезнь» (взаимное отягощение), «болезнь-лекарство» (ССЗ является противопоказанием для назначения ЛП, показанного при сопутствующей патологии, и наоборот) и «лекарство-лекарство» (наличие недопустимых комбинаций ЛП) [1107]. Кроме того, у пациентов с сопутствующими заболеваниями может различаться фармакокинетика. При начале терапии новым ЛП необходимо учитывать ожидаемую продолжительность жизни. Всегда, когда это возможно, следует обсуждать и предлагать ценностно-ориентированный подход [1107]. Дополнительные преимущества лекарств при добавлении к и без того сложному режиму комбинированной фармакотерапии, часто сомнительны [1119]. Необходимость учета противопоказаний, в том числе и множественных, при назначении отдельных ЛП, а также неблагоприятного межлекарственного взаимодействия, значимо ограничивают возможности фармакотерапии.

У мультиморбидных пациентов с ССЗ наиболее неблагоприятными для прогноза являются МИ и ИМ, особенно повторные, а также ХСН со сниженной фракцией выброса ЛЖ, а из сопутствующих некардиальных заболеваний – СД, ХОБЛ и ЗНО. В случае сочетания двух и более вышеперечисленных нозологий риск смерти от всех причин оценивается как еще

более высокий [1115-1117, 1120]. Для мультиморбидных пациентов следует учитывать множественность показаний к медикаментозному лечению, целесообразность назначения многокомпонентной фармакотерапии, а также необходимость учета нескольких клинических рекомендаций (по лечению различных заболеваний), индивидуальных особенностей каждого пациента, поскольку в клинических рекомендациях невозможно проанализировать все многообразие сочетаний ССЗ и сопутствующей некардиальной патологии.

Помощь мультиморбидным пациентам с ССЗ зачастую носит фрагментарный характер и оказывается врачами разных специальностей, что затрудняет принятие консолидированных решений и соблюдение рекомендованного лечения [1107]. Мультиморбидные пациенты с ССЗ в большинстве исследований, лежащих в основе клинических рекомендаций, представлены недостаточно. Исследования с включением мультиморбидных пациентов, с оценкой конечных точек, имеющих значение для больных, и акцентом на клиническую практику, а также более широкое использование регистров и больших баз данных могут помочь в оптимизации лечения и ухода за мультиморбидными пациентами с ССЗ [1107].

Применительно к конкретным клиническим случаям мультиморбидности целесообразно объединять дополняющие, но не противоречащие друг другу положения из различных разделов одних, либо двух и более клинических рекомендаций, специально разработанных для ведения пациентов с конкретной нозологией, с мультиморбидностью, а также обобщающих рекомендаций по кардиоваскулярной профилактике [1121-1123].

Для мультиморбидных пациентов с ССЗ необходима смена парадигмы от лечения, ориентированного на болезнь, к помощи, ориентированной на конкретного пациента с учетом всех имеющихся у него заболеваний и предпочтений. Центральным должен быть вопрос: «Что является важным для Вас?», а не «Что является важным вообще?». Пациент-ориентированный подход должен включать оценку предпочтений пациента, интерпретацию доказательной базы и ее применение к конкретному пациенту с точки зрения общего прогноза, ожидаемой продолжительности жизни, функционального статуса, психологического состояния, качества жизни, а также клинической осуществимости.

Приверженность к лечению, побочные эффекты ЛП, экономическое бремя и стресс, испытываемый лицами, осуществляющими уход за пациентами, следует учитывать при

оптимизации лечения и планов ухода, когда делается упор на приверженность к «основным» препаратам, но прекращается прием «второстепенных» [1119]. Более того, планирование последующей помощи следует начинать заранее. Необходимы мультидисциплинарные команды и тесное сотрудничество между средним медицинским персоналом и врачами-специалистами. Одной из перспектив может быть создание автоматизированных систем поддержки принятия решений при мультиморбидности и ССЗ, содействующих приведению в соответствие необходимых данных и принятию адекватных решений [1124].

17. Отдельные группы населения

17.1. Кардиоваскулярная профилактика у детей и подростков

Ключевое положение

- *Профилактические мероприятия, начатые в детском и подростковом возрасте, являются наиболее перспективными с точки зрения первичной профилактики ФР ССЗ и других НИЗ, последующего снижения заболеваемости и смертности от них.*

ССР у детей и молодых людей может быть связан с различными факторами. Во-первых, традиционные ФР могут рано дебютировать и оказывать свое повреждающее воздействие уже в детском возрасте (например, семейная гиперлипидемия, АГ, СД 2 типа). Во-вторых, некоторые медицинские состояния, повышающие долгосрочный риск ССЗ и требующие более агрессивного подхода к традиционным ФР, встречаются и у детей (в частности, хронические воспалительные заболевания, болезни почек, ОНЗ). В-третьих, ССР значительно повышен у детей с уже известными ССЗ (в частности, с врожденными пороками сердца).

Большинство поведенческих стереотипов закладывается в детском возрасте и в дальнейшем приобретает относительно стабильный характер. Профилактические мероприятия, начатые в детском и подростковом возрасте на этапе формирования поведенческих привычек, представляются наиболее перспективными с точки зрения первичной профилактики ФР ССЗ и других НИЗ, последующего снижения заболеваемости и смертности от них. Опыт многих стран свидетельствует, что профилактические меры тем эффективнее и экономически целесообразнее, чем в более раннем возрасте они начаты

[1125]. Необходимо как можно в более раннем возрасте сформировать у человека парадигму здорового образа жизни.

Формирование здорового образа жизни и профилактика НИЗ у детей и подростков – это комплекс мероприятий, направленных на пропаганду здорового образа жизни, создание условий для ведения здорового образа жизни, информирование детей и их родителей о вреде употребления табака, психоактивных веществ и алкоголя, повышение мотивации к сохранению здоровья и ответственности за здоровье детей и подростков, регулярное прохождение ими профилактических обследований и обеспечение медицинской помощи по коррекции ФР и профилактике НИЗ [1125].

17.1.1. Эпидемиология ФР у детей и подростков

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой отягощенности детей и подростков традиционными ФР ССЗ [1126, 1127]. У значительной части (более 60%) детей и подростков в разных комбинациях имеются такие ФР ССЗ, как низкая ФА, нездоровое питание, избыточная МТ, курение. Низкий уровень ФА имеют более 40% российских школьников старших классов, у каждого второго ФА ограничена уроками физкультуры в школе [1127]. По данным ВОЗ наблюдается неуклонный рост детей с избыточной МТ, особенно в странах со средним уровнем доходов населения. Если в 2013 г. избыточную МТ или ожирение имели 42 млн детей в возрасте до 5 лет, то к 2025 г. это число возрастет до 70 млн. Распространенность избыточной МТ и ожирения у детей и подростков в США составляет 30%, в Греции – 40%, в России – 25,5% (19,9% имеют избыточную МТ и 5,6% – ожирение) [1128]. Рост распространенности ожирения среди детей и подростков привел к увеличению частоты нарушений углеводного обмена и заболеваемости СД 2 типа, который ранее крайне редко встречался в педиатрической практике [1129, 1130]. Опрос GATS показал, что в России курит каждый четвертый (24,4%, в том числе мальчики – 30,1% и девочки – 17,8%) 15-18-летний подросток [1131]. По данным ВОЗ частота курения среди российских подростков еще выше – 33,4%, а по распространенности курения сигарет среди подростков Россия занимает четвертое место в мире после Северных Марианских островов (39,2%), Чили (38,4%) и Украины (33,9%) [1132]. Согласно данным исследования "Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья" (HBSC), которое проводилось в 2013-2014 годах среди 220 000 подростков из 42 странах Европы и Северной Америки, в РФ в возрасте 13 лет и младше пробовали курить 22% девочек и 30% мальчиков, а регулярно курят табак (по крайней мере 1 раз в неделю) 7% девочек и 9% мальчиков

[1133]. При этом более половины подростков хотели бы бросить курить ввиду ухудшения самочувствия, несмотря на относительно небольшой стаж курения [1134]. По данным исследования HBSC в РФ в возрасте 15 лет употребляют алкоголь не менее 1 раза в неделю 6% девочек и 12% мальчиков, при этом в состоянии алкогольного опьянения находились не менее 2 раз в жизни 11% девочек и 17% мальчиков того же возраста [1133].

7.1.2. Скрининг ФР у детей и подростков

Рекомендован скрининг детей в отношении следующих ФР [1125, 1134]:

- *Отягощенный семейный анамнез* – преждевременное развитие ССЗ у ближайших родственников (родителей, бабушек и дедушек);
- *Избыточная МТ и ожирение*. Рост, МТ и ИМТ ребенка должны оцениваться при каждом осмотре в соответствии с критериями ВОЗ приведены (Таблице 62) [1135].

Таблица 62

Критерии оценки избыточной МТ и ожирения у детей и подростков

Возраст ребенка	Избыточная МТ	Ожирение
От рождения до 5 лет	> медианы МТ для ребенка данного роста на более чем 2 СО*	> медианы МТ для ребенка данного роста на более чем 3 СО*
От 5 до 19 лет	> ИМТ для ребенка данного возраста на более чем 1 СО*	> ИМТ для ребенка данного возраста на более чем 2 СО*

Сокращения: МТ – масса тела, ИМТ – индекс массы тела

Примечание: *СО – стандартное отклонение

- *Курение*. При каждом осмотре следует оценивать статус курения родителей и проживающих с ребенком членов семьи, а с 9-10 лет вопросы о курении следует задавать самому ребенку.

- *Нездоровое питание и недостаточная ФА*. Соответствующие вопросы, направленные на выявление характера и режима питания, а также уровня ФА, следует задавать при каждом осмотре.

- Начиная с 3-х лет АД должно измеряться при каждом осмотре. САД и/или ДАД >90 процентиля для данного возраста, пола и роста соответствует высокому нормальному АД, >95 процентиля – АГ [1136].

- *Дислипидемия*. У детей и подростков рекомендован выборочный скрининг нарушений липидного обмена [1137]. Его следует проводить у детей с отягощенным

семейным анамнезом, начиная с 2-летнего возраста, и у детей с неотягощенным или неизвестным семейным анамнезом при наличии других ФР ССЗ. У детей различают пограничный и высокий уровни гиперхолестеринемии (Таблица 63). Уровень ХС ЛВП у детей должен быть >0,9 ммоль/л (35 мг/дл), ТГ <1,7 ммоль/л (150 мг/дл).

Таблица 63

Уровни гиперхолестеринемия у детей и подростков

Уровень гиперхолестеринемии	Общий ХС	ХС ЛНП
Пограничный	> 4,4 ммоль/л (170 мг/дл)	> 2,9 ммоль/л (110 мг/дл)
Высокий	> 5,2 ммоль/л (200 мг/дл)	> 3,4 ммоль/л (130 мг/дл)

- *Перинатальные факторы.* В настоящее время выделяют 3 основных перинатальных ФР: материнское ожирение, выбор неонатального метода вскармливания и курение матери во время беременности. Материнское ожирение связано с гестационным диабетом, избыточной МТ младенца при рождении, детским ожирением, повышенным риском метаболического синдрома и СД 2 типа [1138, 1139]. Наиболее оптимальной стратегией неонатального метода кормления является грудное вскармливание без введения прикорма до 6 месяцев и его продолжение до достижения ребенком возраста 2-х лет и старше. В связи с тем, что в среднем только 36% детей в возрасте до 6 месяцев находится исключительно на грудном вскармливании, ВОЗ и ЮНИСЕФ совместно разработали Глобальную стратегию по кормлению детей грудного и раннего возраста [1140]. Беременной женщине строго рекомендуется отказаться от курения, так как курение во время беременности приводит к внутриутробной задержке роста плода. Проспективные исследования свидетельствуют, что низкий вес при рождении связан с АО, резистентностью к инсулину, АГ, СД 2 типа и повышенным риском ИБС в отдаленном будущем [1140, 1141].

17.1.3. Первичная профилактика у детей и подростков

В общей популяции детей и подростков проводится первичная профилактика, направленная главным образом на оздоровление образа жизни как ребенка, так и всех членов его семьи. Дети и их родители должны получать в доступной для них форме информацию о здоровом образе жизни, имеющихся у них ФР и их возможных последствиях. Очень важно на всех уровнях, включая государственный, обеспечивать ежедневную доступность для детского населения здорового питания (в детских садах, школах, во время организованного отдыха).

17.1.4. Консультирование детей и подростков по питанию

Наиболее важные компоненты консультирования детей и подростков по питанию [1143, 1144]:

- Соответствие энергетической ценности рациона энерготратам с учетом специфических потребностей растущего организма;
- Питание детей должно быть максимально разнообразным и включать все основные группы пищевых продуктов. Важным для детей являются достаточное потребление белка (за счет мяса, птицы, рыбы, творога);
- Рекомендуются продукты, богатые пищевыми волокнами – фрукты, овощи, злаки, цельнозерновые продукты (в количестве возраст + 5 г/сут.), ежедневно овощи и фрукты в количестве не менее 400 г. Желательно, чтобы ребенок ежедневно получал 2 овощных блюда и 1 крупяное;
- Потребление жиров не ограничивается до достижения ребенком 2-летнего возраста. У детей старше 2-х лет рекомендуется потребление жиров в количестве 25-30% и насыщенных жиров <10% калорийности рациона, а также максимальное ограничение транс-жиров;
- Потребление соли менее 5 г/сут.;
- Ограничение потребления сахаросодержащих напитков, сладостей и продуктов быстрого приготовления (особенно различных видов фаст-фуда);
- Поощрение здоровых пищевых привычек: ежедневный завтрак, питание не менее 4-5 раз/сут., прием пищи вместе с семьей.
- При ожирении без сопутствующих заболеваний, ребенку рекомендуется *стабилизация ИМТ* (то есть приоритет – отсутствие прибавки, так как по мере роста ИМТ будет снижаться сам по себе). Если есть сопутствующие заболевания, то рекомендуется постепенное снижение ИМТ, но не более 450 грамм в месяц у детей в возрасте 2-11 лет, и не более 900 грамм в неделю – у подростков.

17.1.5. Консультирование детей и подростков по ФА

ФА умеренной и значительной интенсивности ассоциируется с нормализацией САД и ДАД, уменьшением количества жировой ткани в организме, снижением ИМТ и инсулинорезистентности, уровней общего ХС, ХС ЛНП, ТГ, а также повышением ХС ЛВП.

Основные аспекты консультирования детей и подростков по ФА [1145]:

- Для детей и подростков в возрасте 6-17 лет достаточным уровнем ФА считается нагрузка умеренной и высокой интенсивности длительностью не менее 60 минут в день;
- ФА должна быть развлечением для ребенка;
- ФА более 60 минут в день приносит дополнительную пользу для здоровья;
- Большая часть ФА должна приходиться на аэробные физические нагрузки. ФА высокой интенсивности, включая упражнения по развитию скелетно-мышечной системы, должны проводиться как минимум 3 раза в неделю;
- Время, когда ребенок физически бездействует, должно ограничиваться (сокращение неактивного времени, затрачиваемого на телевизор, видео, компьютерные игры и Интернет);
- Для детей и подростков, ведущих пассивный образ жизни, рекомендуется постепенное повышение ФА: следует начинать с небольшой ФА (30 минут ежедневно) и постепенно увеличивать продолжительность и интенсивность нагрузок.

17.1.6. Консультирование детей и подростков по курению

Еще одним важным аспектом первичной профилактики ССЗ является защита детей от курения, как активного (что в большей степени актуально для подростков), так и пассивного. Последнее требует мер по ограничению курения в местах, где бывают дети, а также активного выявления курящих среди членов семьи при каждом осмотре ребенка.

При каждом визите к врачу ребенка в возрасте 9 лет и старше необходимо спросить, курит ли он. Если нет, то ребенка следует похвалить и подчеркнуть, что это важно для сохранения его здоровья. Если ребенок курит, рекомендуется зафиксировать это в карте и определить степень никотиновой зависимости по тесту Фагерстрема. Консультирование по отказу от курения желательно проводить с участием родителя(ей).

17.1.7 Принципы профилактического консультирования детей и подростков

При выявлении у ребенка ФР ССЗ общим принципом является начало их коррекции с немедикаментозных мероприятий – оздоровления питания, повышения ФА, снижения потребления соли и т.д. Консультирование по ФР ССЗ может проводиться в индивидуальном порядке или в группе (Школе) [1128]. Медикаментозное лечение начинается только при неэффективности изменения образа жизни или при наличии маркеров высокого риска – четких указаний на преждевременное развитие ССЗ в семейном анамнезе, признаков поражения органов-мишеней (для начала антигипертензивной

терапии), наличия множественных дополнительных ФР (для начала гиполипидемической терапии).

В следующих группах детей активные вмешательства рекомендуется начинать сразу, одновременно с оздоровлением образа жизни [1146]:

- Категория высокого риска: дети с гомозиготной СГХС, СД 1 и 2 типа, терминальной почечной недостаточностью, болезнью Кавасаки с сохраняющимися аневризмами коронарных артерий, васкулопатией трансплантата после пересадки солидных органов, реципиенты гематопозитических стволовых клеток;
- Категория умеренно высокого риска: дети с тяжелым ожирением, гетерозиготной СГХС, подтвержденной АГ, коарктацией аорты, высокими уровнями Лп(а), предиализными стадиями ХБП, аортальным стенозом, ОНЗ после облучения органов грудной клетки;
- Категория повышенного риска: дети с ожирением, инсулинорезистентностью с сопутствующими нарушениями (дислипидемия, НАЖБП, СПКЯ), АГ белого халата, гипертрофической и другими кардиомиопатиями, легочной гипертензией, хроническими воспалительными заболеваниями, ВИЧ, состоянием после хирургической коррекции аномалий отхождения коронарных артерий или транспозиции магистральных артерий, после кардиотоксической химиотерапии, дети, перенесшие болезнь Кавасаки с регрессом аневризм.

В Приложении 7 приведены соображения по тактике коррекции основных традиционных ФР у представителей этих категорий [1146].

17.2. Пол и гендер и их влияние на здоровье

Ключевые положения

- Эректильная дисфункция связана с риском развития ССО у мужчин, имеющих и не имеющих ССЗ;
- Некоторые акушерские состояния (преэклампсия и гестационная АГ) ассоциированы с повышенным риском развития ССЗ в будущем. Синдром поликистозных яичников является значимым ФР развития СД.

По определению ВОЗ [1147], понятие пола включает в себя различные биологические и психологические характеристики женщин, мужчин и интерсексуалов: набор хромосом, органы репродуктивной системы и гормональный профиль, а гендер определяется как социально-приобретенные нормы, роли, поведение и характеристики,

которые конкретное общество рассматривает в качестве подходящих для женщин и мужчин.

Половые и гендерные особенности мужчин и женщин проявляются в различиях состояния здоровья, в том числе сердечно-сосудистого [1148]. Причины гендерных различий ССЗ можно разделить на 3 группы: (1) связанные с репродуктивной функцией (эректильная дисфункция, преэклампсия/гипертензия беременных) и присущие только одному полу; (2) комплексные и частично связанные с различием автономной регуляции сосудистых функций и стресса (легочная гипертензия, мигрень, АГ) состояния, встречающиеся у обоих полов, но с разной частотой; (3) связанные с особенностями развития и распространенности коронарного атеросклероза: локальные у мужчин и диффузные у женщин с вовлечением микроциркуляции [1149].

Существующие примеры физиологических, патологических и клинических различий, связанных с полом и гендером, включают различия по фракции выброса ЛЖ, частоте и проявлениях побочных эффектов лекарственных средств, особенностях ФР ССЗ (например, большая распространенность курения у мужчин) и осведомленности о них, а также различия в лечении ОКС и его исходах [1150-1157].

Важное значение имеет также влияние гендерных характеристик на отношение человека к профилактике и лечению, в том числе на его внимание к своему здоровью и приверженность к уже назначенной терапии [1158]. Гендерные различия могут влиять на практическую доступность медицинских услуг, восприятие болезни, принятие связанных со здоровьем решений и психосоматические особенности течения ССЗ [1149].

Таблица 64

Рекомендации по специфическим для женщин и мужчин клиническим состояниям

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
У женщин с преэклампсией и/или гестационной АГ в анамнезе следует рассмотреть возможность периодического скрининга для выявления АГ и СД	IIa	B	[1159-1162]
У женщин с СПКЯ или гестационным СД в анамнезе следует рассмотреть возможность периодического скрининга для выявления СД	IIa	B	[1163-1166]
У женщин с анамнезом преждевременных родов можно рассмотреть возможность периодического скрининга для выявления АГ и СД	IIb	B	[1167,1168]

У мужчин с ЭД рекомендуется оценка ССР	IIa	C	
--	-----	---	--

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, СПКЯ – синдром поликистозных яичников, ЭД – эректильная дисфункция, ССР – сердечно-сосудистый риск

Несмотря на тот факт, что мужчины и женщины имеют схожие традиционные ФР, существуют определенные гендерные различия в распространенности и выраженности ФР.

17.2.2. Особенности профилактики ССЗ у мужчин

Эректильная дисфункция (продолжающаяся более 3 месяцев неспособность достижения или поддержания эрекции, достаточной для проведения полового акта) имеет место почти у 40% мужчин старше 40 лет, ее частота увеличивается с возрастом [1169, 1170].

Многие кардиоваскулярные ФР являются также ФР развития ЭД, в том числе гиперхолестеринемия, АГ, инсулинорезистентность, СД, курение, ожирение, метаболический синдром, малоподвижный образ жизни, депрессия, возраст [1171-1173]. У ССЗ и ЭД имеются также общие патофизиологические механизмы возникновения и прогрессирования [1174]. Лекарственные препараты, используемые для профилактики ССО (некоторые бета-адреноблокаторы, антагонисты рецепторов альдостерона, тиазидные диуретики), могут способствовать развитию ЭД. В то же время ЭД на 44-59% повышает риск ССО, в том числе на 62% риск ИМ, на 39% – МИ, на 24-33% – смерти от всех причин [1175-1179]. Исследования продемонстрировали, что ЭД имеет связь с бессимптомной ИБС, хронологически предшествует появлению клинической симптоматики ИБС, цереброваскулярных заболеваний и атеросклероза периферических артерий (за период от 2 до 5 лет, в среднем 3 года) [1180-1182]. Изменение образа жизни в виде отказа от курения, соблюдение принципов здорового питания, регулярные физические нагрузки являются эффективными мерами для улучшения сексуальной функции у мужчин и для снижения у них риска возникновения ССЗ и их осложнений [1174, 1182-1184].

17.2.3. Особенности профилактики ССЗ у женщин

У женщин присутствуют некоторые специфические ФР ССЗ. Их можно разделить на две категории – ФР, связанные с беременностью, и ФР, которые с ней не связаны.

17.2.2.1. Факторы риска ССЗ, связанные с беременностью

Наиболее важными ФР, связанными с беременностью, являются преэклампсия, гестационная АГ и гестационный СД.

Преэклампсия, определяемая как связанная с беременностью АГ, которая сопровождается протеинурией и возникает во второй половине беременности, осложняет до 1-2% всех беременностей. Преэклампсия увеличивает ССР у беременных женщин в 1,5-2,7 раз [1160, 1161, 1185], риски развития АГ (ОР 3,0) [1162] и СД (ОР 2,0) [1159, 1160]. Несмотря на то, что в настоящее время нет опубликованных данных о том, что преэклампсия повышает ССР независимо от традиционных ФР, скрининг, направленный на раннее выявление АГ и СД у женщин с преэклампсией в анамнезе, достаточно обоснован [1186] (Таблица 64).

Гестационная АГ (связанная с беременностью АГ без протеинурии, разрешившаяся в течение 6 недель после родов) осложняет до 10-15% всех беременностей. Риск ССЗ, связанный с АГ беременных, ниже, чем риск, связанный с преэклампсией, но он все же довольно высок (ОР 1,7-2,5) [1168, 1185, 1187, 1188]. Кроме того, у женщин с гестационной АГ повышен риск развития стойкой АГ в будущем (ОР колеблется в широких пределах: от 2,0 до 7,2 и выше) [1162, 1189]. Нельзя исключить, что у этих женщин увеличен также риск развития СД, но точные оценки риска в этом отношении отсутствуют.

Гестационный СД (ГСД) резко увеличивает риск последующего развития СД (до 50% в течение первых 5 лет после беременности) и ССЗ (в 2 раза) [1163, 1190]. В настоящее время скрининг на ГСД проводится путем орального глюкозотолерантного теста. Однако имеются данные, что определение уровня глюкозы натощак или HbA1c могут быть более предпочтительными [1166, 1191].

Невынашивание беременности также как и мертворождение, ассоциированы с умеренным повышением ССР (ОР 1,6 и 1,5, соответственно) [1192]. Кроме того, преждевременные роды могут быть связаны с повышенным риском ССЗ у родившихся недоношенными детей (ОР 1,6-2,0) [1185, 1192].

17.1.2.2. Факторы риска, не связанные с беременностью

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) встречается у 5% женщин детородного возраста [1193, 1194]. Имеются противоречивые данные о связи СПКЯ с повышением риска ССЗ [1185] и его связи с риском развития АГ [1195]. Более убедительно показана роль СПКЯ в повышении риска СД у женщин (ОР 2-4) [1164, 1165], что указывает на целесообразность проведения периодического скрининга среди таких женщин для выявления СД.

Преждевременная менопауза, наблюдаемая примерно у 1% женщин до 40 лет и у 10% женщин к 45 годам [1185, 1196], ассоциирована с повышенным риском ССЗ (ОР 1,5)

[1197-1199]. Выявлена обратная линейная зависимость между ранней менопаузой и риском развития ИБС, причем каждое снижение возраста наступления менопаузы на 1 год было связано с увеличением риска ИБС на 2% [1200].

17.3. Особенности профилактики ССЗ у лиц пожилого и старческого возраста

Возраст – один из наиболее важных ФР ССЗ: большинство людей в возрасте 65 лет относятся к категории высокого/очень высокого ССР. Группа пациентов пожилого (60-74 лет) и старческого (75 лет и старше) возраста гетерогенна по своему физическому, функциональному и когнитивному статусу. Основным лимитирующим фактором профилактических вмешательств у них является синдром старческой астении (ССА). Это многофакторный гериатрический синдром, не зависящий от полиморбидности, который чаще развивается у пациентов старше 75 лет, но может развиваться и в более молодом возрасте при раннем старении или не развиваться у очень пожилых людей. ССА – не эквивалент старения, люди одного и того же хронологического возраста могут значительно различаться с точки зрения состояния здоровья и жизнеспособности. ССА отражает именно «биологический возраст», что наиболее значимо с точки зрения профилактических вмешательств. ССА делает человека более уязвимым к воздействию стрессовых факторов и представляет собой функциональный ФР неблагоприятных исходов, в том числе высокой общей смертности и смертности от ССЗ, а также зависимости от посторонней помощи. ССА потенциально модифицирует общий ССР во всем спектре сердечно-сосудистого континуума: у людей с ФР ССЗ, пациентов с субклиническим ССЗ, стабильным ССЗ, острым церебральным и коронарным синдромами и СН. ССА лучше, чем традиционные ФР ССЗ, позволяет прогнозировать смертность как от всех причин, так и от ССЗ у очень пожилых людей. У пациентов с выраженным ССА может наблюдаться обратная взаимосвязь между уровнями традиционных ФР ССЗ (ИМТ, АД, ХС и ХС ЛНП) и прогнозом жизни [1201].

ССА может влиять на кардиоваскулярную профилактику и лечение пациента с ССЗ. Немедикаментозные вмешательства (например, сбалансированное питание с достаточным потреблением белка, добавление витамина Д, физические упражнения, социальная активность), направленные на профилактику/замедление прогрессирования/обратное развитие ССА, имеют первостепенное значение.

Оценка ССА не является критерием определения показаний к лекарственной терапии, имплантации устройств или хирургическому вмешательству, но служит основой

разработки индивидуального плана лечения и ухода с заранее определенными приоритетами и целями. Следует учитывать, что у пациентов с ССА часто имеются множественные сопутствующие заболевания, полипрагмазия и высокая вероятность побочных эффектов лекарств и серьезных осложнений во время инвазивных и хирургических процедур.

В соответствии с клиническими рекомендациями «Старческая астения» скрининг ССА должен проводиться всем пациентам 60 лет и старше, независимо от повода обращения за медицинской помощью, с использованием опросника «Возраст не помеха», который разработан и валидирован для российской популяции (Рис. 11) [1202]. По результатам скрининга пациент может быть направлен в врачу-гериатру для комплексной гериатрической оценки, на основании которой определяется индивидуальный план и цели ведения пациента, а также индивидуальные целевые уровни АД в зависимости от тяжести ССА.

17.3.1. Артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп

Лечение АГ у пациентов пожилого и старческого возраста без ССА должно проводиться в соответствии с клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых». У пациентов с АГ и ССА вопрос об антигипертензивной терапии и целевом уровне АД решается с учетом всей клинической информации и комплексной гериатрической оценки [1203].

По соображениям безопасности не следует снижать САД <130 мм рт.ст. При достижении уровня САД <130 мм рт.ст. в связи с отчетливой ассоциацией уровня АД с выраженностью гериатрических синдромов, может быть рассмотрено уменьшение доз препаратов вплоть до их отмены. Для снижения повышенного АД у пожилых возможно применение всех 5 основных классов антигипертензивных препаратов с предпочтением тиазидовых диуретиков и АК при изолированной систолической АГ. Начинать антигипертензивную терапию следует с низкой дозы одного препарата. Несмотря на высокий ССР, ассоциированный с возрастом, комбинированная антигипертензивная терапия не должна быть терапией выбора на старте лечения и ее следует назначать только при неэффективности монотерапии в низкой дозе.

17.3.2. Сахарный диабет у лиц старших возрастных групп

Данные рандомизированных клинических исследований свидетельствуют в пользу менее интенсивного контроля гликемии у пациентов пожилого и старческого возраста

[167]. Достижение целевого уровня HbA1c <7,5% рекомендуется при отсутствии тяжелых осложнений СД и/или риска тяжелой гипогликемии, <8,0% – при тяжелых осложнениях СД и/или риске тяжелой гипогликемии [1204].

17.3.3. Дислипидемия у лиц старших возрастных групп

На сегодняшний день нет достаточной доказательной базы в отношении эффективности липидснижающей терапии для первичной профилактики у пациентов 75 лет и старше. Данные отдельных исследований и их метаанализы указывают на то, что пациенты этой возрастной группы не получают той пользы от липидснижающей терапии, которая наблюдается у более молодых пациентов. Нет исчерпывающих данных о влиянии липидснижающей терапии, назначенной как для первичной, так и для вторичной профилактики, на развитие и течение гериатрических синдромов (старческой астении, саркопении, когнитивных нарушений), физическое функционирование, функциональный статус и автономность. Возраст-ассоциированные изменения скелетной мускулатуры, когнитивное снижение, ССА, коморбидность, полипрагмазия, потенциальные изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, снижение функции почек могут неблагоприятно влиять на отношение польза/вред статинов у пациентов старшего возраста.

Решение о назначении/продолжении липидснижающей терапии у пациентов 75 лет и старше должно приниматься совместно с врачом-гериатром и базироваться на комплексной оценке ожидаемой продолжительности жизни, ССР и гериатрического статуса пациента, отражающего физическое и когнитивное функционирование, степень утраты автономности, мультиморбидность, полипрагмазию, предпочтения и цели пациента. Развитие ССА, саркопении, когнитивного снижения и других гериатрических синдромов может спровоцировать возникновение нежелательных явлений ранее хорошо переносимой терапии, что определяет необходимость тщательного мониторинга безопасности лечения в контексте сохранения функционального статуса и качества жизни пожилого пациента и периодического пересмотра проводимого лечения [1205].

17.3.4. Ожирение у лиц старших возрастных групп

Несмотря на то, что с возрастом распространенность ожирения увеличивается, существует ряд факторов, которые значительно затрудняют перенос стратегий коррекции повышенной МТ, в том числе доказавших свою эффективность у людей среднего возраста на пациентов пожилого и старческого возраста. Во-первых, для пожилого возраста

характерно развитие саркопенического ожирения с уменьшением мышечной массы. Саркопения (возрастное атрофическое дегенеративное изменение скелетной мускулатуры, приводящее к постепенной потере мышечной массы и силы) лежит в основе развития ССА. Регулярные физические нагрузки являются важным компонентом коррекции ожирения в любом возрасте, при этом у пожилых людей ФА за счет поддержания мышечной массы и силы способна отдалить развитие ССА и/или замедлить его прогрессирование. Во-вторых, эпидемиологические данные позволяют предполагать, что критерии, определяющие необходимость снижения веса в пожилом и старческом возрасте, могут отличаться от таковых у людей среднего возраста. Так, в отличие от людей среднего возраста, пожилые лица с ИМТ в пределах 25-29,9 кг/м² имеют более низкий риск смерти [1206]. Более того, у пожилых пациентов более высокая МТ ассоциирована с большей минеральной плотностью костей, меньшим риском остеопороза и перелома бедренной кости, а снижение МТ ассоциировано со снижением костной массы. В-третьих, в клинических исследованиях по коррекции ожирения с включением людей пожилого возраста внимание, как правило, уделялось риску СД, ССО, а не сохранению функциональной активности. При этом у лиц старческого возраста (75 лет и старше) любая потеря веса (намеренная или нет) может иметь потенциально опасные последствия в виде развития и/или прогрессирования саркопении, мальнутриции, потери костной массы и повышения смертности. Для пациентов пожилого возраста важно сохранение или наращивание мышечной массы и поддержание ФА. Физические нагрузки должны включать упражнения для гибкости, растяжки, баланса и выносливости. В рационе питания важное значение имеет достаточное потребление белка (не менее 1,0 г/кг веса) и прием витамина Д.

№	Вопросы	Ответ
1	Похудели ли Вы на 5 кг и более за последние 6 месяцев?*(Вес)	Да/Нет
2	Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения ЗРения или Слуха?	Да/Нет
3	Были ли у Вас в течение последнего года Травмы, связанные с падением, или падения без травм?	Да/Нет
4	Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель? (Настроение)	Да/Нет
5	Есть ли у Вас проблемы с Памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	Да/Нет
6	Страдаете ли Вы недержанием Мочи?	Да/Нет

7	Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице? (Ходьба до 100 м/ подъем на 1 лестничный пролет)	Да/Нет
---	---	--------

Рис. 11. Скрининговый опросник "Возраст не помеха" для выявления синдрома старческой астении [1205]

Примечание:

*имеется в виду непреднамеренное снижение веса. Выявление этого синдрома требует анализа клинической ситуации с тщательной оценкой характера питания и онконастороженностью.

За каждый ответ "Да" начисляется 1 балл. 3 балла - высоко вероятен синдром старческой астении, показана консультация гериатра с составлением индивидуального плана ведения пациента. 2 балла - вероятен синдром старческой астении ("преастения"), коррекция выявленных нарушений, при возможности может быть рассмотрено направление к гериатру. 0 баллов - нет синдрома старческой астении.

Название опросника "ВоЗРАСТ Не ПоМеХа" подсказывает врачу параметры, требующие оценки: В - вес, ЗР - зрение, С - Слух, Т - травмы, Н - настроение, П - память, М - моча, Х - ходьба

18. Антитромботическая терапия

Ключевые положения

- Антитромбоцитарная терапия не рекомендуется лицам без ССЗ с целью первичной профилактики из-за высокого риска кровотечений;
- Больным, перенесшим ИМ, ОКС и некардиоэмболические ишемические церебральные события, рекомендуется антитромбоцитарная терапия, в части случаев двойная или сочетающаяся с антикоагулянтом в низкой дозе;
- Пероральные антиагреганты используются для профилактики и лечения тромботических осложнений атеросклероза, а также во время и после ЧКВ для предотвращения тромбоза стентов.

С целью профилактики и лечения тромботических событий, в том числе после ЧКВ на различных артериях с установкой стентов и без, рекомендуются антитромбоцитарные препараты. К ним относятся: АСК в дозе 75-100 мг 1 раз/сут., клопидогрел – 75 мг 1 раз/сут., в сочетании с АСК прасугрел в дозе 10 мг 1 раз/сут. (у больных в возрасте ≥ 75 лет с МТ ниже 60 мг – 5 мг 1 раз/сут.) или тикагрелор в дозе 90 или 60 мг 2 раза/сут.

Одновременное применение двух антитромбоцитарных препаратов, а также сочетание АСК с т.н. «сосудистой» дозой ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут.) может использоваться в дополнение к АСК для профилактики тромботических осложнений атеросклероза у больных с синусовым ритмом, не имеющих показаний к применению более высоких доз антикоагулянтов.

Оральные антикоагулянты: АВК и ПОАК рекомендуются для профилактики кардиоэмболического инсульта и тромбоэмболий у пациентов с ФП, а также для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений (тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии). Есть данные, указывающие, что АВК близки по эффективности к АСК в отношении профилактики тромботических событий у пациентов с

коронарным атеросклерозом. Ниша для безальтернативного применения АВК в связи с появлением ПОАК сузилась до пациентов с искусственными клапанами сердца и митрального стеноза средней и тяжелой степени. Доза АВК подбирается индивидуально по величине международного нормализованного отношения (МНО), которое должно соответствовать целевому диапазону 2,0-3,0, а при необходимости сочетания АВК с антитромбоцитарными препаратами 2,0-2,5. Показатель TTR (Time in Therapeutic Range), отражающий долю измерений МНО, соответствующих терапевтическому диапазону, должен быть не менее 70%. Эффективные дозы ПОАК (апиксабан, дабигатрана этексилат, ривароксабан), рекомендованные при разных патологиях, определены в рандомизированных контролируемых исследованиях. Их выбор зависит от функции почек, печени, сопутствующей терапии, а применение не требует специального лабораторного контроля.

Антиромботическая терапия у лиц без АССЗ (первичная профилактика)

Исследования, выполненные в начале века и их метаанализ [760] продемонстрировали, что назначение АСК пациентам с низким ССР уменьшает риск ССЗ на 12%, но при этом повышает риск геморрагических осложнений, как у мужчин, так и женщин [1207]. Однако исследования, выполненные позднее [1208-1210], не обнаружили существенной пользы от приема АСК у лиц с низким ССР, выявив при этом отчетливое повышение риска кровотечений. Метаанализ, объединивший исследования с АСК последних лет [1211], не обнаружил влияния на частоту смерти от всех причин, но выявил снижение ОР развития ИМ на 18%, ИИ на 17%, а также увеличение относительного риска больших (ОР 1,5), внутричерепных (ОР 1,32) и желудочно-кишечных кровотечений (ОР 1,52), без увеличения ОР фатальных кровотечений. Подобные данные были получены и в других исследованиях [1212, 1213].

Современные исследования, проведенные с АСК с целью первичной профилактики ССЗ, не позволяют рекомендовать ее применение в рутинной клинической практике. Тем не менее использование АСК можно рассмотреть у отдельных категорий пациентов с высоким риском ССО [1214, 1215], в частности, больных сахарным диабетом с высоким и очень высоким ССР без противопоказаний к АСК [1216]. У лиц в возрасте до 70 лет, имеющих очень высокий риск ССЗ, целесообразность широкого применения АСК окончательно не ясна и пока может рассматриваться в каждом случае индивидуально.

Антитромботическая терапия у лиц с установленными АССЗ (вторичная профилактика)

У пациентов с АССЗ назначение АСК ассоциируется с существенным уменьшением ССО (ИИ и ИМ) и снижением общей смертности на 10% [760]. Больным со стабильной ИБС при отсутствии противопоказаний рекомендуется монотерапия АСК [1208, 1217], а при непереносимости АСК – монотерапия клопидогрелом [1218]. Последняя может быть предпочтительнее у больных с ААНК, у перенесших ИИ или ТИА, а также при наличии атеросклеротического поражения нескольких сосудистых областей.

У некоторых категорий пациентов с высоким риском тромботических осложнений атеросклероза и низким риском кровотечений целесообразно использовать два анти тромботических препарата. Наибольшие доказательства имеются для комбинации АСК с тикагрелором (60 мг х 2 раза/сут.) и АСК с ривароксабаном (2,5 мг х 2 раза/сут.). Преимущества комбинации АСК с тикагрелором показаны для больных, перенесших ИМ не более, чем 1-2 года назад при наличии следующих ФР: возраст 65 лет и старше, СД, повторный ИМ, многососудистое поражение коронарных артерий, ХБП [1103]. У пациентов, перенесших ИМ, оптимальным представляется не прерывать ДАТТ через год, а лишь уменьшить дозу тикагрелора до 60 мг х 2 раза/сут. У пациентов СД без ИМ и инсульта в анамнезе, переживших установку стента в коронарные артерии, обнаружены преимущества комбинации АСК и тикагрелора в дозе 60 мг х 2 раза/сут. перед монотерапией АСК [1219].

Комбинация АСК с ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в день в сравнении с монотерапией АСК у пациентов со стабильной ИБС (в том числе перенесших ИМ) и ААНК показала свои явные преимущества: снижение риска МИ, ИМ и смерти от ССЗ (ОР 0,86) [106], выраженное снижение риска острой ишемии нижних конечностей и ампутации конечностей [538], а также снижение риска венозных тромбоэмболических осложнений [1220]. При этом отмечалось повышение вероятности кровотечений, в основном желудочно-кишечных, не носивших фатальный характер [106].

Острые коронарные синдромы и ЧКВ

У пациентов, перенесших ОКС, при отсутствии противопоказаний в виде высокого риска кровотечений, в течение 12 месяцев рекомендуется ДАТТ в виде комбинации АСК с ингибитором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов [1096-1098]. Если в качестве последнего используется тикагрелор, то его доза должна составлять 90 мг х 2 раза/сут.

У пациентов, перенесших ИМ без ИИ/ТИА в анамнезе, у которых имеется высокий риск тромботических осложнений и низкий риск кровотечений, к ДАТТ, состоящей из АСК и клопидогрела, можно рассмотреть добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг х 2 раза/сут сроком на 12 месяцев [1221, 1222].

При наличии у пациента, перенесшего ОКС, высокого риска кровотечений, длительность ДАТТ можно сократить до 1-3 месяцев с переходом на терапию клопидогрелом или АСК [1223-1226]. У больных, перенесших ЧКВ, можно перейти на монотерапию тикагрелором (90 мг х 2 раза/сут). Возможно заменить более сильные ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов тикагрелор или прасугрел на клопидогрел (провести «деэскалацию») и продолжить комбинацию АСК и клопидогрела в течение 12 месяцев.

Плановые ЧКВ

Комбинация АСК и клопидогрела является оптимальной для больных, перенесших плановое ЧКВ, длительность ее приема составляет 6 месяцев, однако при высоком риске кровотечений длительность можно сократить до 3-х месяцев, а у пациентов с очень высоким риском вплоть до 1 месяца. При сокращении длительности ДАТТ следует учитывать тип стента и другие факторы, определяющие риск тромбоза стента.

После установки стентов в сонные артерии и артерии нижних конечностей рекомендуемая длительность комбинации АСК и клопидогрела составляет от 1 до 3-х месяцев. Сочетание АСК и ривароксабана в дозе 2,5 мг х 2 раза в день может быть альтернативой ДАТТ после установки стентов в артерии нижних конечностей, при этом есть данные о возможном добавлении к этой комбинации клопидогрела в дозе 75 мг/сут. в течение первого месяца после стентирования [1227].

Ишемический некардиоэмболический инсульт или ТИА у больных, не имеющих показаний к длительному применению высоких доз антикоагулянтов

У пациентов, переживших ишемический не кардиоэмболический инсульт или ТИА рекомендуется длительная терапия АСК или клопидогрелом или сочетанием АСК с медленно высвобождающимся дипиридамолом в дозе 200 мг х 2 раза в день. В первые 3 недели после небольшого не кардиоэмболического инсульта или ТИА у пациентов, имеющих умеренный или высокий риск рецидива, следует рассмотреть назначение комбинации АСК с клопидогрелом или тикагрелором в дозе 60 мг х 2 раза в день.

Вопросы безопасности терапии

У пациентов с повышенным (выше среднего) риском желудочно-кишечных кровотечений, находящихся на ДАТТ (АСК с ингибитором P2Y₁₂), назначение ингибиторов протонной помпы может быть целесообразно с целью повышения безопасности терапии [1228, 1229]. Однако ряд препаратов данного класса, которые специфически ингибируют CYP2C19 (омепразол или эзомепразол), могут снижать фармакодинамическую эффективность клопидогрела. В связи с чем одновременное применение омепразола или эзомепразола с клопидогрелом не рекомендуется [665].

18.1. Профилактика кардиоэмболических осложнений у больных с пороками сердца или протезированными клапанами

Антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП рассматривалась выше (Раздел 16.1).

Согласно последним Европейским рекомендациям по ведению пациентов с клапанными пороками сердца 2021 г. [1230], пациентам с митральным стенозом при синусовом ритме также необходима антикоагулянтная терапия при наличии перенесенных системных эмболий в анамнезе или обнаружении тромба в левом предсердии [класс I, степень доказанности C]. Назначение антикоагулянтов также следует рассмотреть в случае обнаружения при чреспищеводной ЭХОКГ выраженного спонтанного эхоконтрастирования в левом предсердии или его увеличения (диаметр в М-режиме >50 мм или объем левого предсердия >60 мл/м²) [класс IIa, степень доказанности C].

Подходы к антитромботической терапии у пациентов с протезированными клапанами сердца или перенесенными реконструктивными операциями на клапанах представлены в Таблице 65 [1230].

Таблица 65

Подходы к антитромботической терапии у пациентов с протезированными клапанами сердца или перенесенными реконструктивными операциями на клапанах

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Хирургическая имплантация клапанных протезов			
Всем пациентам с механическими протезами клапанов рекомендуется пожизненная антикоагуляция с использованием АВК	I	B	[1231, 1232]
Пациентам на АВК рекомендуются самоконтроль МНО и коррекция терапии при условии адекватного обучения и контроля качества	I	B	[1233]

При хирургической имплантации биопротезов пациентам с другими показаниями для антикоагуляции рекомендуется лечение оральными антикоагулянтами	I	C	
Через 3 месяца после хирургической имплантации биопротезов у пациентов с ФП ПОАК предпочтительнее, чем АВК	IIa	B	[712, 1234-1239]
У пациентов без исходных показаний для оральных антикоагулянтов в первые 3 месяца после хирургической имплантации биопротеза аортального клапана должны рассматриваться малые дозы АСК (75-100 мг/сут.) или АВК	IIa	B	[1240, 1241]
У пациентов без исходных показаний для оральных антикоагулянтов в первые 3 месяца после хирургической имплантации биопротеза в митральную или трикуспидальную позицию должны рассматриваться АВК	IIa	B	[1242, 1243]
Присоединение к АВК малых доз АСК (75-100 мг/сут.) может рассматриваться у отдельных пациентов с механическими протезами в случае сопутствующих АССЗ и низкого риска кровотечений	IIb	C	
Добавление к АВК малых доз АСК (75-100 мг/сут.) должно рассматриваться в случае тромбоэмболических осложнений, несмотря на адекватный контроль МНО	IIa	C	
В течение первых 3 месяцев после хирургической имплантации биопротеза в митральной позиции у пациентов с ФП ПОАК могут считаться предпочтительнее, чем АВК	IIb	C	[1234]
ПОАК не рекомендуются у пациентов с механическими протезами клапанов	III	B	[1244]
Хирургическая пластика клапанов			
В течение первых 3 месяцев после пластики митрального и трикуспидального клапанов следует рассмотреть назначение АВК	IIa	C	
В первые 3 месяца после операций на аорте с сохранением аортального клапана у пациентов без исходных показаний для антикоагуляции следует рассмотреть антиагрегантную терапию малыми дозами АСК (75-100мг/сут.)	IIa	C	
Транскатетерная имплантация аортального клапана			
У пациентов с другими показаниями для антикоагуляции после транскатетерной имплантации аортального клапана рекомендуется пожизненная антикоагулянтная терапия	I	B	[1245]
У пациентов без других показаний для антикоагуляции после транскатетерной имплантации аортального клапана рекомендуется пожизненная антиагрегантная монотерапия	I	A	[1246-1248]
Рутинное использование антикоагулянтов после транскатетерной имплантации аортального клапана у пациентов без других показаний для антикоагуляции не рекомендовано	III	B	[1249]
Пациенты с показаниями для одновременной антиагрегантной терапии			
После неосложненного ЧКВ или ОКС у пациентов, которым показана длительная антикоагулянтная терапия,			

рекомендуется ранняя (через <1 неделю) отмена АСК и продолжение двойной терапии оральным антикоагулянтом и ингибитором P2Y12 (предпочтительно клопидогрелом) на срок до 6 месяцев (или до 12 месяцев в случае ОКС), при условии, что риск тромбоза стента низок или риск кровотечения перевешивает опасения по поводу тромбоза стента, независимо от типа использованного стента	I	B	[1250-1254]
Через 12 месяцев терапии оральными антикоагулянтами рекомендуется отмена антиагреганта	I	B	[712, 1255-1257]
После неосложненного ЧКВ или ОКС у пациентов, которым показаны и антикоагулянтная, и антиагрегантная терапия, следует рассмотреть тройную терапию АСК, клопидогрелом и оральным антикоагулянтом в течение более 1 недели, при условии, что риск тромбоза стента перевешивает риск кровотечения, при этом общая продолжительность должна быть <_1 месяца. Решение о длительности тройной терапии в таких случаях должно приниматься на основании оценки рисков тромбоза стента и кровотечений, и соответствующая рекомендация должна быть четко обозначена в выписном эпикризе	IIa	C	
В отдельных случаях у получающих АВК пациентов (например, с механическими протезами) следует рассматривать монотерапию клопидогрелом на срок до 12 месяцев (например, при HAS-BLED >3 или соблюдении критериев ARC-HBR и низком риске тромбоза стента)	IIa	B	[1257, 1258]
У пациентов, которым в дополнение к АВК требуются клопидогрел и/или АСК, следует рассматривать поддержание МНО в нижней части рекомендованного целевого диапазона при впаде в терапевтическом диапазоне >65-70%	IIa	B	[1250, 1259]
Антикоагулянтная терапия в периоперационном периоде			
Рекомендуется своевременная отмена АВК перед плановыми операциями с целью достижения МНО <1,5	I	C	
В тех случаях, когда нужен перерыв в приеме оральных антиагулянтов, временное назначение парентеральных антикоагулянтов рекомендуется у пациентов с: <ul style="list-style-type: none"> • механическими протезами клапанов • ФП и значимым митральным стенозом • ФП при оценке по CHA2DS2-VASc ≥ 3 у женщин или 2 у мужчин • тромбоэмболией в течение предшествующих 4 недель • высоким острым тромбоэмболическим риском 	I	C	
Рекомендовано временное назначение терапевтических доз НФГ или НМГ (подкожно)	I	B	[1260, 1261]
У пациентов с механическими протезами клапанов рекомендуется возобновлять АВК на 1 день после операции	I	C	

После операций на клапанах у пациентов с показаниями к временному назначению гепаринов в периоперационном периоде рекомендуется начинать НФГ или НМГ через 12-24 часа после операции	I	C	
Если пациент получает АСК, ее прием рекомендуется продолжать в течение всего периоперационного периода	I	C	
Если пациенту, получающему двойную антиагрегантную терапию после ЧКВ в течение последнего месяца необходима операция на клапанах, и при этом показаний для оральных антикоагулянтов нет, рекомендуется возобновить прием P2Y12 после операции, как только это будет считаться безопасным с точки зрения геморрагических осложнений	I	C	
Если пациенту, получающему двойную антиагрегантную терапию после ЧКВ в течение последнего месяца необходима операция на клапанах, и при этом показаний для оральных антикоагулянтов нет, можно рассмотреть временное назначение вместо ингибиторов P2Y12, ингибиторов IIb/IIIa рецепторов	IIb	C	

Сокращения: ЧКВ – чрезкожное коронарное вмешательство; ОКС – острый коронарный синдром; НМГ – нефракционированные гепарины; НМГ – низкомолекулярные гепарины

Целевой уровень МНО определяется типом протеза (его тромбогенностью) и дополнительными факторами риска тромбоемболических осложнений (протезирование митрального или трикуспидального клапанов, тромбоемболии в анамнезе, ФП, любая степень митрального стеноза, ФВ ЛЖ <35%) (Таблица 66).

Таблица 66

Тромбогенность протеза*	Целевые уровни МНО	
	Факторы риска тромбоемболических осложнений, связанные с пациентом	
	Нет	≥1 ФР
Низкая	МНО 2,5	МНО 3,0
Умеренная	МНО 3,0	МНО 3,5
Высокая	МНО 3,5	МНО 4,0

Примечания: *Низкая тромбогенность протеза: протезы Carbomedics, Medtronic Hall, ATS, Medtronic Open-Pivot, St Jude Medical, Sorin Bicarbon; умеренная тромбогенность протеза: другие двустворчатые протезы с недостаточным количеством данных; высокая тромбогенность протеза: протезы Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards (шаровой), Bjork-Shiley и другие поворотного-дисковые протезы.

Поскольку в периоды вынужденной временной отмены антикоагулянтов из-за необходимости инвазивной диагностики или хирургического лечения у пациентов с протезированными клапанами сердца резко возрастает риск тромботических/тромбоемболических осложнений, в настоящее время не рекомендуется прерывать антикоагуляцию для большинства малых хирургических вмешательств (включая удаление зубов и оперативное лечение катаракты). Это же относится к тем процедурам,

при которых можно легко остановить кровотечение. Тем не менее, обширные хирургические вмешательства требуют уровня МНО <1,5, но, как показано в Таблице 66, на этот период необходимо временное назначение гепаринов. Фондапаринукс не должен рутинно использоваться с этой целью, но может применяться у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией в анамнезе.

18.2. Профилактика и лечение тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочных артерий

Профилактику тромбоза глубоких вен нижних конечностей следует проводить как минимум у следующих категорий остро заболевших нехирургических больных: госпитализированных с выраженной СН или тяжелым заболеванием легких с дыхательной недостаточностью, а также вынужденных соблюдать постельный режим и имеющих как минимум один из следующих ФР: ОНЗ, венозные тромбоэмболии в анамнезе, сепсис, острое неврологическое заболевание, воспалительные заболевания кишечника [класс I, степень доказанности A]. Дополнительное указание на целесообразность профилактики – возраст старше 40 лет. Помимо этого, для индивидуальной оценки риска и определения показаний к профилактике тромбоза глубоких вен нижних конечностей рекомендуется использовать Шкалу, представленную в Таблице 67 [класс I, степень доказанности B] [1262]. У нехирургических больных, не получающих более высоких доз антикоагулянтов по другим показаниям, для профилактики тромбоза глубоких вен следует использовать подкожное введение нефракционированного гепарина в дозе 5000 ЕД 2-3 раза/сут., одного из низкомолекулярных гепаринов (далтепарин в дозе 5000 МЕ 1 раз/сут., надропарин в дозе 3800 МЕ [0,4 мл] 1 раз/сут. у больных с МТ до 70 кг или 5700 МЕ [0,6 мл] при МТ >70 кг, эноксапарин в дозе 40 мг 1 раз/сут. или фондапаринукса натрия в дозе 2,5 мг 1 раза/сут. Рекомендуемая длительность профилактики – от 6 до 21 суток, вплоть до восстановления двигательной активности или выписки.

Таблица 67

Определение показаний к профилактике тромбоза глубоких вен нижних конечностей у госпитализированных нехирургических больных (профилактика показана при сумме баллов ≥ 4)

Фактор риска	Баллы
Активное злокачественное новообразование (метастазы и/или химиотерапия/радиотерапия <6 мес назад)	3

Венозные тромбозэмболические осложнения в анамнезе (за исключением тромбоза поверхностных вен)	3
Ограниченная подвижность (постельный режим с выходом в туалет ≥3 сут.)	3
Известная тромбофилия (дефекты антитромбина, протеина С или S, фактор V Лейден, G20210A мутация протромбина, антифосфолипидный синдром)	3
Травма и/или операция ≤1 мес назад	2
Возраст ≥70 лет	1
Сердечная и/или дыхательная недостаточность	1
ИМ или ИИ	1
Острая инфекция и/или ревматологическое заболевание	1
Ожирение (ИМТ>30 кг/м ²)	1
Продолжение использования гормональной ЗТ или КПК	1

После эпизода тромбоза глубоких вен нижних конечностей и/или тромбозэмболии легочных артерий длительность использования лечебной дозы антикоагулянтов должна составлять как минимум 3 месяца. Клинические ситуации, в которых необходимо продление лечения антикоагулянтами, представлены в Таблице 68.

Таблица 68

Рекомендации по схеме и длительности антикоагулянтной терапии после перенесенных венозных тромбозэмболий (с изменениям [1263])

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
У пациентов без злокачественных новообразований			
Терапевтическая антикоагуляция в течение ≥3 месяцев рекомендуется всем пациентам с ТЭЛА или ТГВ	I	A	[1264]
Отмена антикоагулянтной терапии через 3 месяца рекомендуется пациентам с первым эпизодом ТГВ/ТЭЛА, возникшим на фоне сильного преходящего/обратимого ФР (например, перелом нижней конечности и другие тяжелые травмы, протезирование коленного или тазобедренного суставов, ИМ в течение последних 3 месяцев)	I	B	[1265-1267]
<i>Ситуации, в которых рекомендуется продление антикоагулянтной терапии более чем на 3 месяца:</i>			
Неопределенно долгая продолжительность лечения оральными антикоагулянтами рекомендуется у пациентов с повторными венозными тромбозэмболиями (то есть, с хотя бы одним предшествующим эпизодом ТГВ или ТЭЛА), не	I	B	[1268]

связанными с сильными преходящими или обратимыми ФР			
Пациентам с антифосфолипидным синдромом рекомендуется лечение АВК на неопределенно долгий период	I	B	[1269]
<i>Ситуации, в которых должно рассматриваться продление антикоагулянтной терапии более чем на 3 месяца</i>			
Продление лечения оральными антикоагулянтами на неопределенно долгий срок должно рассматриваться у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА, у которых не выявлено факторов риска	IIa	A	[1264, 1265, 1270-1273]
Продление лечения оральными антикоагулянтами на неопределенно долгий срок должно рассматриваться у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА, у которых обнаружен сохраняющийся ФР, кроме антифосфолипидного синдрома	IIa	C	[1269, 1272, 1273]
Продление лечения оральными антикоагулянтами на неопределенно долгий срок должно рассматриваться у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА, связанным со слабым преходящим или обратимым ФР	IIa	C	[1265, 1270, 1272]
<i>Доза ПОАК при продленной антикоагуляции</i>			
Если у пациента без ОНЗ принимается решение о продленной оральной антикоагуляции, после 6 месяцев использования терапевтических доз следует рассмотреть снижение дозы ПОАК (апиксабана до 2,5 мг 2 раза/сут. или ривароксабана до 10 мг 2 раза/сут.)	IIa	A	[1272, 1273]
<i>Продленное лечение альтернативными препаратами</i>			
У пациентов, которые отказываются от приема оральные антикоагулянтов или могут их принимать или не переносят их в любой форме, с целью продленной профилактики венозных тромбозов могут рассматриваться АСК или сулодексид	IIb	B	[1274-1276]
<i>Наблюдение пациентов на антикоагулянтной терапии</i>			
У пациентов, которые получают продленную антикоагулянтную терапию, рекомендуется оценивать с регулярными интервалами переносимость препарата, приверженность, состояние функции печени и почек, а также риск кровотечений	I	C	[1277]
У пациентов с активным злокачественным новообразованием			
У пациентов с ТЭЛА и активным злокачественным новообразованием подкожное введение НМГ в корректируемых по МТ дозах должно считаться более предпочтительным, чем АВК	IIa	A	[1278-1281]
Ривароксабан должен считаться альтернативой подкожному введению НМГ в корректируемых по МТ дозах у пациентов без опухолей желудочно-кишечного тракта	IIa	C	[1282]

У пациентов с ТЭЛА и злокачественным новообразованием по истечении первых 6 мес. должна рассматриваться продленная антикоагуляция – или на неопределенно долгий срок, или до излечения новообразования	IIa	B	[1283]
У пациентов со злокачественными новообразованиями случайно обнаруженные ТЭЛА должны вестись так же, как и клинически манифестные ТЭЛА, при условии вовлечения сегментарных или более проксимальных ветвей, множественных субсегментарных ветвей или сочетания вовлечения одного субсегментарного сосуда с подтвержденным ТГВ	IIa	B	[1284, 1285]

Сокращения: ЧКВ – чрезкожное коронарное вмешательство; ОКС – острый коронарный синдром; НМГ – нефракционированные гепарины; НМГ – низкомолекулярные гепарины, ТГВ - тромбоз глубоких вен, МТ – масса тела

19. Приверженность к лечению

Ключевые положения

- У значительной части больных ССЗ, даже с высоким и очень высоким ССР, наблюдается низкая приверженность к лечению;
- Существуют клинические подходы, позволяющие повысить приверженность пациентов к лечению.

В последнее время понятие приверженности к лечению стали понимать значительно шире, чем прежде. Если раньше под приверженностью понимали только готовность пациента выполнять назначения врача, то в последнее время приверженность рассматривают как комплексную проблему, поскольку очевидно, что, например, регулярный прием эффективного в отношении первичной и вторичной профилактики ССЗ лекарственного препарата зависит от готовности врача назначать этот препарат (так называемая приверженность врача к соблюдению современных клинических рекомендаций – КР), характеристик препарата (удобство применения, наличие/отсутствие побочных эффектов), а также желания самого пациента принимать назначенное лекарство [1286].

Приверженность врачей к соблюдению современных КР стали рассматривать как обязательный элемент качественной терапии. Очевидно, что для решения этой проблемы, как минимум, необходимо знание врачами современных КР, а также создание механизмов, заставляющих врача их соблюдать. Целый ряд исследований показал, что значительная часть пациентов высокого и очень высокого риска (в том числе перенесших

ИМ и МИ) не получают лекарственных препаратов, способных существенно улучшить прогноз их жизни, так как их далеко не всегда назначают практические врачи [1287].

Кроме того, пациенты не всегда склонны выполнять назначения врачей. Факторы, определяющие приверженность пациентов к назначенной терапии, многочисленны. Наименее приверженными к лечению являются пациенты с хроническими заболеваниями (и особенно с их сочетанием), протекающими с малым количеством симптомов, требующими длительного (нередко, пожизненного) выполнения рекомендаций врача [1288]. Существенную роль играет понимание больным опасности заболевания, наличие информации о действии конкретных лекарств и т.д. Существенно снижает приверженность к назначенному лечению наличие депрессии [71, 1289].

Очевидно, что отрицательные последствия низкой приверженности к терапии могут проявиться лишь в том случае, если назначенные лекарства обладают доказанным действием в отношении предупреждения ССО. В одном из исследований показано, что 25-30% больных после перенесенного острого ИМ прекращают прием по крайней мере одного препарата из групп статинов, бета-блокаторов, антигипертензивных препаратов, антиагрегантов [1290, 1291]. Результатом плохой приверженности являются ухудшение исходов заболевания, а также увеличение расходов на лечение [1292].

Различные виды приверженности и методы их оценки

Различают потенциальную и фактическую приверженность пациента к назначенной терапии. Под первой понимают готовность пациента выполнять рекомендации врача. Под фактической приверженностью понимают реальное соблюдение больным назначений врача, которое оценивается через определенный срок после сделанных назначений [1293].

Универсального и общепринятого метода оценки приверженности больного к назначенной терапии не существует. Условно все методы оценки приверженности можно разделить на прямые и непрямые. Первые наиболее точны (оценка концентрации принимаемого препарата или его метаболитов в крови, непосредственное наблюдение за приемом препарата пациентом), однако их применение, как правило, невозможно в реальной клинической практике по этическим соображениям. Непрямые или косвенные методы оценки включают подсчет использованных или оставшихся таблеток, электронные таблетницы, анкетирование пациентов, проверки в дневниках самоконтроля определенных параметров: уровня АД, пульса, числа приступов стенокардии и т.д.).

Одной из наиболее известных и простых методик для оценки приверженности к лечению считается тест Мориски-Грина: 4-х вопросная версия и ее доработанный авторами вариант (состоит из 8 вопросов). Привлекательность теста в его лаконичности, универсальности, удовлетворительных показателях надежности, чувствительности и специфичности [1294]. Следует отметить, что валидизация переведенного на русский язык опросника Мориски-Грина не проводилась. Основным препятствием к широкому использованию опросника Мориски-Грина является обязательность авторского разрешения на его применение.

Недавно был разработан и апробирован оригинальный опросник «Шкала приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии», отличающийся лаконичностью. Он продемонстрировал высокие показатели надежности, валидности, чувствительности и может использоваться как в научных исследованиях, так и в клинической практике [1295].

Основные факторы, влияющие на приверженность

На приверженность больного к соблюдению рекомендаций врача влияет множество факторов [1296]. В целом наименее приверженными к лечению являются пациенты с хроническими заболеваниями (и особенно с их сочетанием), протекающими с малым количеством симптомов, требующими длительного (нередко, пожизненного) выполнения рекомендаций врача [1291].

Пути улучшения приверженности

Методы улучшения приверженности многообразны, их условно можно подразделить на связанные с врачами (повышение приверженности врачей к соблюдению КР), связанные с пациентами, в частности, повышение информированности пациентов в отношении заболевания и назначаемых лекарств (специальные Школы здоровья), связанные с самой терапией (оптимизация схемы и режима приема лекарственных препаратов). Считается, что наилучшим в плане приверженности является режим: «одна таблетка один раз в день». С этой целью предложен "полипил" – несколько препаратов, обладающих доказанным влиянием на исходы болезни, заключенных в одну таблетку [1297]. Применение полипила продемонстрировало эффективность в недавних крупных исследованиях [1215]. Однако применение полипила сопряжено с целым рядом проблем: технологических, организационных и клинических (назначение всем пациентам одной комбинации препаратов имеет ограничения и противоречит принципу индивидуализации

терапии). Кроме того, из-за высокой коморбидности большинства пациентов такой режим лечения трудно реализуем.

Для повышения приверженности больных к назначенному лечению предложены различные подходы: создание специальных упаковок лекарственных препаратов с указанием времени приема, рассылка смс-сообщений, телефонные звонки-напоминания и др. [1298]. Показано, что осознание больным опасности заболевания, понимание целей назначенного лечения и особенностей действия конкретных препаратов способно улучшить приверженность к назначенной терапии [1293].

20. Влияние окружающей среды и климата

20.1. Воздействие окружающей среды

Факторы окружающей среды, способные модифицировать ССР, включают загрязнение воздуха и почвы, а также уровень шума выше пороговых значений. Их наличие может повлиять на оценку индивидуального риска. Оценка индивидуального кумулятивного воздействия загрязняющих веществ и шума является сложной задачей.

Компоненты загрязнения атмосферного воздуха включают переносимые по воздуху твердые частицы (ТЧ) (размером от крупных 2,5-10 мкм в диаметре (ТЧ₁₀) до мелких <2,5 мкм (ТЧ_{2,5}) и ультрамелких <0,1 мкм), а также газообразные загрязнители (например, озон, диоксид азота, летучие органические соединения, монооксид углерода, диоксид серы), образующиеся в основном при сжигании ископаемого топлива. Повышенное воздействие свинца, мышьяка и кадмия связано с многими неблагоприятными исходами ССЗ, включая АГ, ИБС, МИ и смерть от ССЗ [1299]. Загрязнение окружающей среды ТЧ признано одним из ведущих модифицируемых ФР смертности, а на глобальном уровне этот ФР определяет продолжительность жизни (с поправкой на инвалидность) [294]. Результаты недавних исследований позволяют утверждать, что потеря в ожидаемой продолжительности жизни из-за загрязнения окружающего воздуха аналогична, если не превышает таковую от курения табака, и приводит к глобальной избыточной смертности, оцениваемой в 8,8 миллиона человек/год [295]. Результаты российских эпидемиологических исследований соответствуют данным ВОЗ по Европейскому региону. Дополнительная смертность населения в 219 больших городах РФ составила 67,9 тыс случаев/год при воздействии ТЧ₁₀ и 88,2 тыс случаев/год с учетом воздействия ТЧ_{2,5} [1300].

Краткосрочные эффекты на смертность связаны, в первую очередь, с воздействием

ТЧ, диоксида азота и озона. При увеличении воздействия ТЧ_{2,5} на 10 лг/м³ сопровождается увеличением общей смертности в среднем на 1,0%. Долгосрочные эффекты связаны в основном с ТЧ_{2,5}. Доказательства связи воздействия ТЧ на ССЗ основаны на крупномасштабных эпидемиологических и экспериментальных исследованиях. Ассоциации со смертностью от АССЗ различаются, но большинство когортных исследований связывают долгосрочное загрязнение воздуха с повышенным риском фатальной или нефатальной ИБС, а также с субклиническим атеросклерозом. Фактические данные свидетельствуют о том, что снижение ТЧ_{2,5} связано с уменьшением воспаления, тромбоза и окислительного стресса, а также со снижением смертности от ИБС [173, 296, 1301]. Поскольку трудно получить достаточно точные оценки индивидуального воздействия, формально реклассифицировать риск в настоящее время сложно.

Таблица 69

Рекомендации по ССР, связанному с загрязнением воздуха

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Пациентам с (очень) высоким ССР следует рекомендовать ограничение длительного пребывания в регионах с высоким уровнем загрязнения воздуха	IIb	C
В регионах с длительным воздействием высокого уровня загрязнения воздуха могут быть рассмотрены программы скрининга ССР у населения	IIb	C

Сокращения: ССР – сердечно-сосудистый риск

20.2. Изменение климата

За последние 50 лет произошли серьезные изменения климата, проявляющиеся глобальным потеплением, меняющимся характером атмосферных осадков. Экстремальные метеорологические явления (периоды засухи и наводнений) становятся все более интенсивными и частыми. Прогнозируется увеличение количества дней с экстремально высокой температурой, учащение волн жары и сильных осадков. Идет не только рост числа таких волн, но и их продолжительности. Изменение климата воздействует на социальные и связанные с окружающей средой факторы здоровья — чистый воздух, безопасную питьевую воду, пищевые продукты, — и становится серьезной проблемой для здоровья населения и окружающей среды. Особо уязвимы люди, проживающие в прибрежных районах, а также в мегаполисах, горных и полярных районах. Наиболее тяжелые последствия для здоровья наблюдаются у детей, лиц пожилого возраста, а также пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе ССЗ [1302]. По

оценкам ВОЗ, в европейском регионе климатические изменения ежегодно становятся причиной от 1 до 10% смертей в старших возрастных группах. Глобальные оценки указывают на более чем 150 тыс дополнительных смертей и 5,5 млн лет нетрудоспособности/год, что составляет 0,3% от общего числа смертельных исходов и 0,4% от общего количества лет нетрудоспособности, соответственно.

Главной причиной изменения климата являются антропогенные факторы – увеличение использования ископаемого топлива, являющегося основным источником как загрязнения воздуха, так и "парниковых" газов. В связи с этим, становятся неотложными социальные меры по сокращению таких видов топлива и переходу к возобновляемым источникам энергии с целью уменьшения загрязнения воздуха и изменения климата [1303]. Лицам, определяющим политику, также необходимо учитывать вопросы питания, особенно в контексте неустойчивых долгосрочных цепочек производства мясных продуктов питания, развитие систем общественного транспорта. Так, например, безопасное использование общественных видов транспорта и активное движение — такое, как езда на велосипедах и пешая ходьба в качестве альтернативы использованию личных автомобилей, могут способствовать сокращению выбросов углерода и сократить бремя бытового загрязнения воздуха [1304].

Одним из главных негативных климатических факторов в последние годы стали так называемые «волны жары» – 5 и более дней с температурой выше пороговой для данного региона, сопровождающиеся ростом заболеваемости и смертности [1302, 1305]. Важность этой проблемы в контексте профилактики ССО определяется двумя моментами. Во-первых, ССЗ, наряду с психическими заболеваниями и возрастом старше 80 лет ассоциируются с увеличением смертности во время волн жары [1306]. Во-вторых, волны жары ведут не только к развитию тепловых ударов, но и к резкому росту числа ССО [1307, 1308]. Причем основной вклад в дополнительную заболеваемость и смертность во время волн жары вносит именно ССЗ [1309]. Их частота зависит от уровня ССР пациента и максимальна у больных ИБС и СД 2 типа, но самым мощным предиктором осложнений показал себя отказ от медикаментозной терапии (гипотензивной, гиполипидемической, антиаритмической и т.п.), применяемой ранее [1310].

Одним из наиболее эффективных методов по защите здоровья населения от климатических изменений является внедрение систем раннего предупреждения о наступлении волн жары или холода. Эти системы основаны на знании температурных

порогов, превышение которых приводит к увеличению случаев климато-обусловленной смертности. Такие пороги установлены для Москвы, северных, южных городов, городов с резко-континентальным и муссонным климатом [1305]. Знание врачами этих самых простых биоклиматических характеристик городов, в которых в наибольшей степени выражены климатические риски, позволяет заранее организовать необходимые профилактические мероприятия. Необходимо внедрение в медицинскую практику имеющихся научно-обоснованных методических рекомендаций для работников здравоохранения по профилактике тепловых заболеваний и ССО у больных ССЗ и других уязвимых групп, а также пропаганда этих знаний среди широких кругов населения. Медико-санитарные рекомендации ВОЗ [1311] при всех их несомненных достоинствах сложны для восприятия, понимания и последующего самостоятельного использования пациентами, особенно пожилыми. Опубликованы [1312] адаптированные рекомендации для больных ССЗ. Особый акцент в них сделан на таких вопросах, как питьевой режим, правила пользования кондиционером, самоконтроль АД и недопустимости самолечения. Большая эффективность адаптированных рекомендаций по сравнению с «классическими» у больных ССЗ была доказана в специально спланированном исследовании. Использование рекомендаций по саногенному поведению в период аномальной жары позволяет существенно снизить заболеваемость и смертность во время волн жары [1313].

21. Организационные принципы профилактики ССЗ в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь

Ключевые положения

- *Все врачи, фельдшера и медицинские сестры, оказывающие первичную медико-санитарную помощь, должны информировать пациентов о важности соблюдения здорового образа жизни и ФР ССЗ;*
- *Раннее выявление ССЗ и их ФР должно осуществляться в рамках профилактических обследований.*

Согласно современному международному определению «Профилактика ССЗ определяется как совокупность скоординированных действий на популяционном или индивидуальном уровне, направленных на устранение или сведение к минимуму заболеваний и их последствий». Из данного определения следует, что профилактика должна включать как меры, направленные на все население, так и меры медицинской

профилактики, задачи которой стоят перед медицинскими организациями, оказывающими первичную медико-санитарную помощь (ПМСП).

По силе влияния на здоровье конкретных людей меры медицинской профилактики считаются приоритетными и включают профилактические и клинические медицинские вмешательства, а также консультирование и обучение пациентов. Медицинские работники первичного звена здравоохранения играют важную роль при осуществлении профилактики ССЗ.

Доказано, что устранение или коррекция таких поведенческих ФР, как нездоровое питание, низкая физическая активность, курение, чрезмерное потребление алкоголя позволяют предотвратить большинство случаев ССЗ и должны проводиться не только у лиц с умеренным и высоким ССР, но и у пациентов с установленным диагнозом ССЗ, что стирает грань между такими понятиями, как первичная и вторичная профилактика. На сегодняшний день основная проблема недостаточной эффективности мероприятий по профилактике ССЗ заключается в их плохой реализации на практике и недостаточном контроле.

Важным является не только снижение уровней ФР у пациентов с установленным ССЗ и у лиц с повышенным ССР, но и формирование приверженности населения в целом к здоровому образу жизни с целью предотвращения возникновения прогностически неблагоприятных для здоровья ФР. Профилактика и контроль риска ССЗ должны проводиться на протяжении всей жизни человека, поскольку риск ССЗ, также как и прогрессирование атеросклероза, лежащее в его органической основе, – это динамический и непрерывный процесс, связанный как с возрастом, так с накапливающимися сопутствующими ФР и заболеваниями. Профилактика ССЗ на индивидуальном уровне должна ориентироваться на уровень ССР: чем выше риск, тем более активные меры необходимо предпринимать.

Для коррекции поведенческих ФР во всех случаях обязательным является поведенческое (мотивационное) консультирование, которое должно проводиться врачом общей практики, участковым врачом, врачами и медицинскими сестрами отделения (кабинета) медицинской профилактики, центра здоровья, отделения реабилитации. Для повышения эффективности поведенческого консультирования по ФР важен междисциплинарный принцип участия медицинских работников – врачей разных специальностей (включая диетолога, врача ЛФК) и психологов, а также прохождение ими специального обучения.

Образ жизни, определяющий формирование здоровья человека, как правило, зависит от модели поведения и жизненных установок, которые формирует и поддерживает социальное окружение. Средовые факторы могут затруднять ведение здорового образа жизни, что усложняет процесс поведенческого консультирования и требует специальных навыков консультирования от врача-консультанта. Адресное консультирование является основой для повышения мотивации и приверженности пациентов к выполнению врачебных советов. Важно, чтобы врач-консультант оценивал каждого пациента с позиции его жизненного опыта, желаний, забот, знаний и обстоятельств повседневной жизни. Принятие решений по устранению или коррекции поведенческих ФР должно быть согласовано с пациентом. Дружелюбный и позитивный настрой повышают способность пациента справляться с проблемами, вызванными нездоровьем, и придерживаться рекомендуемых изменений образа жизни.

Наиболее эффективно консультирование может быть проведено специально подготовленным врачом, специалистом-психологом, фельдшером.

Рекомендуемые принципы эффективного профилактического консультирования, помогающие пациенту изменить поведенческие привычки:

- Потребуется затратить некоторое время на беседу с пациентом, чтобы сформировать взаимопонимание, иногда может быть достаточно даже несколько минут;
- Важно понять и постараться учесть личное мнение и точку зрения пациента относительно его заболевания и ФР ССЗ;
- Необходимо говорить на понятном пациенту языке, задавать встречные вопросы, чтобы проверить, что пациент понял из ваших советов и какие советы требуют дополнительного разъяснения (элемент обратной связи);
- Оценить совместно с пациентом его мотивацию к изменению образа жизни и шансы на успех по устранению или коррекции каждого ФР ССЗ;
- Объяснить пациенту, что изменение нездоровых поведенческих привычек и образа жизни, сформировавшихся годами, – это непростое дело. Предпочтительны постепенные изменения, в результате чего формируются новые устойчивые поведенческие привычки;
- Постараться поощрять мотивацию пациентов к изменению поведения и одобрять каждый поведенческий успех по контролю ФР;

- Для многих пациентов поддержка и поощрение их усилий по изменению образа жизни и поведенческих ФР необходима в течение длительного времени;
- Важно, чтобы все медицинские специалисты действовали согласованно и последовательно, что способствует устойчивому формированию у пациента новых навыков и повышает приверженность к выполнению врачебных советов.

Важной, но непростой задачей врача, нередко требующей специальных знаний, является влияние на психосоциальные ФР (хронический стресс, тревожные или депрессивные симптомы), которые усугубляют клиническое течение ССЗ и затрудняют контроль поведенческих ФР. В ряде случаев при выявлении клинически значимой тревожной или депрессивной симптоматики целесообразно направление пациента на консультацию к психотерапевту, психиатру.

Профилактика ССЗ должна проводиться во всех медицинских организациях и в первую очередь в учреждениях, оказывающих ПМСП. Для эффективной индивидуальной профилактики ССЗ необходимо формирование партнерских отношений между врачом и пациентом, так как изменение поведенческих ФР (отказ от курения, чрезмерного потребления алкоголя, оздоровление пищевых привычек и др.), а также и соблюдение медикаментозных рекомендаций врача находится в руках самого пациента, а задача врача – информировать, мотивировать и поддерживать позитивные изменения в образе жизни пациента и его активные действия по соблюдению рекомендаций.

Все клинические специалисты должны в своей практике определять ССР и совокупность ФР, влияющих на прогноз ССЗ, что поможет сформировать комплексную тактику лечебного и профилактического вмешательства в каждом конкретном случае. Профилактика ССЗ – процесс длительный и непрерывный, нередко пожизненный, который требует организации и проведения в постоянном режиме диспансерного (динамического) контроля в случаях выявления заболеваний или высокого ССР.

Раннее выявление ССЗ и их ФР (с коррекцией)

Раннее выявление ССЗ в первичном звене здравоохранения проводится в рамках профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения. Необходимо отметить, что, согласно позиции ВОЗ, в настоящее время нет единых рекомендаций относительно проведения скрининговых мероприятий по выявлению ССЗ. Многие страны формируют данные программы на основании не только результатов научных исследований, но и социально-экономических особенностей.

Диспансеризация и профилактический медицинский осмотр включают широкий спектр исследований и регламентируются Приказом Министерства здравоохранения РФ от 27.04.2021 № 404н [96].

Профилактический медицинский осмотр проводится ежегодно для лиц в возрасте 18 лет и старше, диспансеризация определенных групп взрослого населения – 1 раз в три года в возрасте от 18 до 39 лет включительно и ежегодно для лиц с 40 лет.

Диспансеризация состоит из двух этапов, первым из которых является профилактический медицинский осмотр и другие методы исследования.

В части профилактики и раннего выявления ССЗ и ФР их развития в рамках профилактического медицинского осмотра и первого этапа диспансеризации проводятся мероприятия, представленные в Таблице 70.

Таблица 70

Мероприятия профилактического медицинского осмотра и этапов диспансеризации

<i>Мероприятия профилактического медицинского осмотра и первого этапа диспансеризации</i>	
Анкетирование	сбор анамнеза, данных по отягощенной наследственности, жалоб и симптомов, характерных для конкретного заболевания, опрос на наличие ФР;
Антропометрия	измерение роста, МТ, окружности талии, вычисление ИМТ;
Измерение АД на периферических артериях	
Анализы	- исследование уровня ОХС в крови (допускается использование экспресс-метода); - определение уровня глюкозы в крови натощак (допускается использование экспресс-метода);
Определение относительного и абсолютного ССР	
Электрокардиография в покое	проводится при первом прохождении профилактического медицинского осмотра, далее в возрасте 35 лет и старше 1 раз в год;
Измерение внутриглазного давления	проводится также при первом прохождении, далее в возрасте 40 лет и старше 1 раз в год.
<i>Мероприятия второго этапа диспансеризации</i>	

Дуплексное сканирование брахицефальных артерий по показаниям	<ul style="list-style-type: none"> - для мужчин в возрасте от 45 до 72 лет включительно и женщин в возрасте от 54 до 72 лет включительно при наличии комбинации трех ФР НИЗ: повышенный уровень АД, гиперхолестеринемия, избыточная МТ или ожирение; - по направлению врача-невролога при впервые выявленном указании или подозрении на ранее перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения для лиц в возрасте от 65 до 90 лет, не находящихся по этому поводу под диспансерным наблюдением.
--	---

На основании выявленных хронических заболеваний и ФР их развития проводится краткое индивидуальное профилактическое консультирование в рамках профилактического медицинского осмотра и первого этапа диспансеризации, а также углубленное профилактическое консультирование в рамках второго этапа диспансеризации.

Консультирование является ключевым мероприятием, позволяющим скорректировать существующие ФР НИЗ, в том числе ССЗ. Важным этапом консультирования является разъяснение пациентам, имеющих риски осложнений ССЗ (с высоким и очень высоким абсолютным ССР, больным ИБС, цереброваскулярными заболеваниями, хронической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза, болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением) основных симптомов ИМ и МИ, а также правил первой помощи при их развитии, включая своевременный вызов скорой медицинской помощи. Таким образом, при проведении профилактического консультирования важным является многофакторный подход к рекомендациям по снижению риска ССЗ и их осложнений.

Мероприятия, проводимые в рамках второго этапа диспансеризации, также представлены в Таблице 70.

В рамках приема по результатам профилактических мероприятий врач-терапевт может направить пациента на дополнительные исследования и консультации специалистов при наличии соответствующих показаний вне рамок профилактического медицинского осмотра и диспансеризации.

За период 2020-2022 гг. в результате пандемии COVID-19 проведение диспансеризации и профилактических осмотров было приостановлено на срок не менее 4 месяцев, максимальный срок непрерывной приостановки проведения профилактических мероприятий составил 1 год и 3 месяца.

При сравнении результатов профилактических мероприятий в 2019 и в 2021 гг. наблюдается снижение выявления следующих ФР ССЗ:

- курения табака (2019 год – 10,6%, 2021 год – 9,5%);
- нерационального питания (2019 год – 27,6%, 2021 год – 21,7%);
- низкой физической активности (2019 год – 18,9%, 2021 год – 16,3%).

Однако, при снижении охвата профилактическими мероприятиями и абсолютных значений выявления ССЗ, частота выявления данной группы заболеваний остается стабильной.

С июля 2021 г. в РФ стартовала программа углубленной диспансеризации, целью которой является раннее выявление ФР хронических НИЗ и их коррекция, а также выявление хронических НИЗ на ранних стадиях (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1.07. 2021 N 698н) [1314, 1315, 1316]. Переболевшие COVID-19 имеют симптомы, которые могут впоследствии вызывать осложнения и отклонения в деятельности различных систем органов, в том числе сердечно-сосудистой системы.

Углубленная диспансеризация нормативно регламентируется Приказом Министерства здравоохранения РФ от 27.04.2021 № 404н [96], а также входит в Программу государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи согласно Постановлению Правительства РФ от 28.12.2021 N 2505 [1314].

Углубленная диспансеризация состоит из двух этапов. В части раннего выявления заболеваний и состояний, отражающих нарушения в деятельности сердечно-сосудистой системы, в нее входят в рамках первого этапа проводится:

1. Анкетирование, вопросы которого позволяют врачу понять основные жалобы пациента, в том числе нарушения в деятельности сердечно-сосудистой системы;
2. Измерение насыщения крови кислородом (сатурация) позволяет выявить отклонения в деятельности дыхательной системы и быть показанием для направления на тест с 6-минутной ходьбой;

3. Тест с 6-минутной ходьбой проводится при уровне сатурации кислорода крови более 94% в сочетании с жалобами на одышку, отеки, которые появились впервые или повысилась их интенсивность;

4. Определение концентрации Д-димера в крови проводится только лицам, перенесшим COVID-19 средней степени тяжести и выше и позволяет выявить риск развития тромбозов;

5. Биохимический анализ крови включает в себя исследование 7 показателей (ОХС, ХС ЛНП, СРБ, АЛТ, АСТ, креатинин, лактатдегидрогеназа).

По результатам исследований первого этапа углубленной диспансеризации проводится прием (осмотр) врачом-терапевтом, который может направить пациента на дальнейшие исследования в рамках второго этапа. Это происходит в случае, если при проведении вышеописанных исследований выявлены отклонения от нормы или врачу требуются дополнительные исследования для более точного определения состояния здоровья пациента. В части выявления нарушений в деятельности сердечно-сосудистой системы он включает: эхокардиографию (при снижении сатурации 94% и менее; прохождении дистанции менее 550 метров в рамках теста с 6-минутной ходьбой) и дуплексное сканирование вен нижних конечностей (при повышении уровня Д-димера более чем в 1,5-2 раза относительно верхнего предела нормы).

По завершению всех мероприятий углубленной диспансеризации врач-терапевт принимает решение об установлении группы здоровья, необходимости дальнейшего диспансерного наблюдения в связи с выявленными состояниями, оценивает показания к проведению реабилитационных мероприятий, а также может направить на дополнительные методы исследования с целью уточнения диагноза и/или состояния.

22. Кардиореабилитация и другие профилактические программы

Ключевые положения

- *Участие в программах кардиореабилитации рекомендуется пациентам с АССЗ (особенно после перенесенных ССО и вмешательств на сердце и сосудах) с целью улучшения исходов;*
- *Пациентам ССЗ рекомендуются контролируемые структурированные комплексные мультидисциплинарные программы кардиореабилитации/вторичной профилактики*

Таблица 71

Рекомендации по кардиореабилитации и другим профилактическим программам

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Для улучшения исходов пациентам после осложнений АССЗ и/или реваскуляризации, а также пациентам с СН (преимущественно СНнФВ) рекомендовано участие в контролируемых структурированных комплексных мультidisциплинарных программах кардиореабилитации на основе физических тренировок	I	A	[747, 1317-1321]
Следует рассматривать методы увеличения показателей направления пациентов в программы кардиореабилитации и вторичной профилактики и их участия в таких программах (например, электронные подсказки или автоматические направления, запись к специалистам, совместные визиты, а также структурированное наблюдение медсестрами или другими медицинскими работниками и раннее начало программы после выписки)	Ila	B	[1321-1324]
Телемедицинские и мобильные технологии могут рассматриваться с целью повышения показателей участия пациентов в программах кардиореабилитации и вторичной профилактики и долгосрочной приверженности к здоровому образу жизни	Ilb	B	[1325, 1326]

Сокращения: АССЗ – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание СН – сердечная недостаточность СНнФВ – сердечная недостаточность со снижением фракции выброса

Кардиореабилитация — это комплексное междисциплинарное вмешательство, в которое должны входить: оценка исходного состояния пациента; оптимальная медикаментозная терапия в соответствии с текущими клиническими рекомендациями; образовательная программа по основам здорового образа жизни, самоконтролю ФР риска и предотвращению ССО (школы для пациентов); физические тренировки; контроль МТ, АД, липидов и глюкозы крови; коррекция психосоциальных ФР; помощь по отказу от курения; оценка результатов программы и рекомендации по дальнейшему наблюдению [160].

За последние десятилетия накоплены убедительные доказательства положительного влияния программ кардиореабилитации на клиническое состояние и прогноз пациентов с ИБС. Участие в кардиореабилитации обеспечивает позитивную динамику ключевых ФР, включая отказ от курения, повышение физической работоспособности, контроль МТ, уровня АД и липидов крови, большую приверженность к лечению, существенное улучшение психологического состояния и качества жизни пациентов [169, 1327-1331].

Вместе с тем, доказательная база кардиореабилитации в последнее время подвергается критике в связи с неуклонным прогрессом в сфере лечения ССЗ. Высказываются сомнения в том, что результаты относительно старых исследований, наглядно продемонстрировавших клиническую и прогностическую ценность кардиореабилитации, все еще применимы в эру широкого внедрения в клиническую практику вмешательств по ранней реваскуляризации миокарда и современных стандартов оптимальной медикаментозной терапии. В этой связи очень важны результаты современного систематического обзора и метаанализа CROS [1332] и его обновления CROS II [1317], с участием более 219 тысяч пациентов, перенесших ИМ, ОКС, ЧКВ и АКШ, показавших существенно более низкую общую смертность и смертность от ССЗ среди пациентов, включенных в программы кардиореабилитации после острого ИМ.

В дополнение к доказанной клинической эффективности, программы кардиореабилитации эффективны экономически [1333, 1334]. Тем не менее, в повседневной клинической практике кардиореабилитация используется недостаточно. Так, по данным многоцентрового исследования EUROASPIRE V [15], изучавшего мероприятия по вторичной профилактике у пациентов с ИБС после госпитализаций в связи с ОКС, рекомендацию принять участие в программе кардиореабилитации после исходной госпитализации получили только 64,0% российских пациентов и 46,2% участников из общей популяции исследования. При этом пройти хотя бы 50% занятий в программе кардиореабилитации удалось всего 39,4% участников из России и 68,9% пациентам в исследовании в целом. Помимо проблемы доступности программ кардиореабилитации в целом, в результате различий финансирования, а также расхождений между разными клиническими рекомендациями и другими нормативными документами, имеет место значительная неоднородность программ кардиореабилитации между странами, а также и внутри стран. Эта неоднородность может касаться содержания, продолжительности, интенсивности и объема реабилитационных мероприятий [1335, 1336]. В связи с этим в 2020 г. Европейская ассоциация профилактической кардиологии (EAPC) выпустила документ с изложением минимальных и оптимальных стандартов для программ кардиореабилитации [1337], который охватывает практически все аспекты – от требований к техническому оснащению и персоналу до длительности и содержания программы.

Кардиореабилитация классически состоит из трех этапов [1338]. В соответствии с Приказом "О Порядке организации медицинской реабилитации взрослых" 2020 г., медицинская реабилитация должна осуществляться:

- амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);
- стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);
- в дневном стационаре (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

При этом кардиореабилитация должна осуществляться на основе клинических рекомендаций и с учетом стандартов медицинской помощи.

I этап относится к стационарной реабилитации во время острого события (например, ИМ), после кардиохирургической операции либо вмешательства и начинается в отделении реанимации и интенсивной терапии. Он ориентирован на раннюю мобилизацию пациента, которую начинают сразу после стабилизации его состояния. В связи со все более сокращающимися сроками пребывания пациентов в стационаре, реализация этого этапа стала затруднительной, так что у пациентов с неосложненным течением он приобрел скорее вводный характер. II этап проводится в подостром периоде болезни и в стадии выздоровления под контролем специалистов в лечебном учреждении стационарного типа, например, в отделении реабилитации стационара, реабилитационном центре или специализированном санатории. После этого пациенты могут перейти к III этапу кардиореабилитации, который представляет собой длительную амбулаторно проводимую программу [1330, 1335, 1339]. Часть пациентов с нетяжелым течением ССЗ может быть направлена на III этап реабилитации, минуя II этап [1340].

В соответствии с текущими международными рекомендациями [102, 160], программы кардиореабилитации, реализуемые на всех этапах, должны включать оценку исходного состояния пациента, консультирование по вопросам ФА, физические тренировки, контроль и при необходимости коррекцию МТ, коррекцию уровней липидов и АД, помощь по отказу от курения, оценку и при необходимости коррекцию психосоциальных ФР, а завершаться такая программа должна оценкой достигнутых результатов и разработкой структурированного плана последующего наблюдения. Программы кардиореабилитации представляют собой комплексное

мультидисциплинарное вмешательство, проводимое и контролируемое командой из надлежащим образом подготовленных медицинских работников, при активном участии кардиологов (набор конкретных специалистов может различаться в зависимости от клинической ситуации и минимального или оптимального стандарта программы) [102, 160]. Желательно вовлекать в программу кардиореабилитации членов семьи пациентов с целью повышения эффективности коррекции поведенческих ФР, связанных с образом жизни семьи.

Проводимые в рамках программы кардиореабилитации физические тренировки включают аэробные физические нагрузки и упражнения с мышечным сопротивлением, которые следует назначать индивидуально на основе предтренировочного скрининга и нагрузочного тестирования [160, 1337, 1341]. При назначении режима тренировок рекомендуется использовать модель FITT, охватывающую частоту, интенсивность, длительность и тип нагрузки. В типовых случаях частота тренировок составляет не менее 3 (в идеале – 6-7) раз в неделю для аэробных тренировок и 2 раза в неделю для силовых тренировок. Рекомендуемая интенсивность нагрузок – умеренная (45-59% от пикового потребления кислорода или 55-69% от максимальной ЧСС или 40-59% от резерва ЧСС или 12/20-14/20 по шкале Борга) для аэробных нагрузок или от умеренной до высокой для упражнений с сопротивлением (30-70% от максимального однократного повторения для упражнений на верхнюю часть тела и 40-80% от максимального однократного повторения для упражнений на нижнюю часть тела). В ситуациях невозможности использовать ЧСС дополнительным ориентиром может являться "разговорный критерий". Длительность тренировки составляет для аэробных нагрузок - не менее 20-30 мин за тренировку (предпочтительно 45-60 мин), для силовых - 12-15 повторений одного упражнения. В зависимости от конкретной клинической ситуации могут также использоваться и другие режимы тренировок, такие как низкоинтенсивные или высокоинтенсивные интервальные тренировки, упражнения на гибкость, координацию движений, баланс и дыхательные упражнения. Суммарное количество тренировок в программах кардиореабилитации, вычисленное по формуле «количество недель тренировок × среднее количество занятий в неделю × средняя продолжительность занятия в минутах», должна превышать 1000 [1318], а оптимальное общее количество тренировок в программе должно превышать 36 занятий (впрочем, минимальный стандарт допускает 24 тренировки) [1337, 1319]. Существуют также цифровые системы обучения и поддержки принятия решений для оптимизации

назначения физических тренировок при ССЗ, например, инструмент EXPERT [1342]. Важно отметить, что положительное влияние на прогноз доказано для всей программы тренировок целиком, а не для отдельных ее компонентов или упражнений [1343].

При реализации мероприятий по медицинской реабилитации на всех этапах мультидисциплинарной реабилитационной командой под руководством врача-кардиолога, прошедшего переподготовку по специальности «физическая и реабилитационная медицина», осуществляется:

- оценка реабилитационного статуса пациента и его динамики;
- установление реабилитационного диагноза, включающего характеристику состояния функционирования и ограничения жизнедеятельности (функции, структуры организма, активности и участия пациента), влияния факторов среды и личностных факторов на основе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, одобренная на Пятьдесят четвертой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения 22 мая 2001 г.) и его изменения в процессе проведения мероприятий по медицинской реабилитации;
- оценка реабилитационного потенциала, определяющего уровень максимально возможного восстановления пациента (возвращение к прежней профессиональной или иной трудовой деятельности, сохранение возможности осуществления повседневной деятельности, возвращение способности к самообслуживанию) в намеченный отрезок времени;
- формирование цели и задач проведения реабилитационных мероприятий;
- оценка ФР проведения реабилитационных мероприятий и факторов, ограничивающих проведение реабилитационных мероприятий;
- формирование и реализация индивидуального плана медицинской реабилитации (далее - ИПМР);
- оценка эффективности реализованных в рамках ИПМР реабилитационных мероприятий;
- составление заключения (реабилитационного эпикриза), содержащего реабилитационный статус, реабилитационный диагноз, реабилитационный потенциал, итоги реализации ИПМР с описанием достигнутой динамики в состоянии пациента, оценку по шкале реабилитационной маршрутизации, рекомендации по дальнейшей тактике

ведения пациента.

Одним из объективных ограничений, препятствующих должному охвату пациентов программами кардиореабилитации, является трудоемкость такой программы для пациентов, которым требуется посещать большое количество занятий в рамках программы. Для увеличения охвата пациентов программами кардиореабилитации были разработаны домашние программы кардиореабилитации с использованием дистанционных технологий. Особую важность дистанционные варианты кардиореабилитации приобрели в контексте пандемии COVID-19, которая привела к практически полному сворачиванию очных реабилитационных программ в связи с опасностью инфицирования пациентов и высокой нагрузкой медицинских работников [1344, 1345]. Телемедицинские вмешательства могут дополнять традиционную кардиореабилитацию и, безусловно, более эффективны, чем отсутствие вмешательства [1326].

Результаты отдельных исследований и метаанализов показывают сопоставимую эффективность и безопасность программ кардиореабилитации в дистанционном формате по сравнению с традиционными программами [1346-1349]. Следует также отметить заинтересованность пациентов в участии в дистанционных программах кардиореабилитации, а также их экономическую эффективность [1348, 1350]. На данный момент дистанционные технологии способны обеспечить реализацию всех ключевых компонентов программ кардиореабилитации, включая консультирование, обучение, физические тренировки, психологическую поддержку, контроль за достижением целевых уровней ФР, при этом связь между медицинскими работниками и пациентами осуществляется с помощью различных телекоммуникационных и мобильных технологий, а передача объективных данных может осуществляться за счет носимых или имплантированных устройств. Рекомендации по домашним физическим тренировкам или видам активности делаются на основании исходного обследования пациента в клинике, а дальнейшая корректировка может проводиться как при очном визите, так и на основании сообщаемой пациентом информации. Мобильные устройства также могут помочь пациентам поддерживать здоровый образ жизни в долгосрочной перспективе после завершения специализированных программ кардиореабилитации [1351].

23. Стратегия профилактики на популяционном уровне

Профилактика на популяционном уровне является действенным подходом к снижению ССЗ и смертности. Джеффри Роуз еще в 1981 году описал две основные стратегии профилактики ССЗ и так называемый «парадокс» профилактики [88]. Первая стратегия – это стратегия высокого риска, заключающаяся в поиске лиц с высоким риском и дальнейшей работе на индивидуальном уровне, а вторая — это массовая популяционная стратегия, призванная снизить уровни детерминант и ФР заболеваний и, следовательно, количество новых случаев заболеваний в популяции. Парадокс же заключается в том, что даже небольшие сокращение ФР на уровне популяции приводит к значительному снижению риска заболеваний, в то время как существенное снижение риска у группы высокого ССР сопровождается весьма умеренным снижением общего популяционного риска. Поэтому еще в 20 веке было сделано заключение о том, что стратегии профилактики должны дополнять друг друга, но приоритет должен оставаться за популяционной профилактикой. Это подтверждается в последних публикациях, согласно которым 80% инсультов и острых форм ИБС развивается у лиц с низким и средним риском, и только 20% – у лиц с высоким риском [82]. Согласно оценкам экспертов, популяционная стратегия позволит предотвратить до 90% случаев инсульта, в то время как стратегия высокого риска – только 11% [1352].

Несмотря на несомненную эффективность популяционной профилактики, включая экономический эффект, ее реализация является непростой задачей, которая выходит далеко за пределы системы здравоохранения. Наиболее эффективные меры лежат в плоскости законодательства на федеральном и региональном уровнях, экономики (например, налоги и субсидии), требуют вовлечения других секторов и отраслей экономики: средств массовой информации, спорта, образования и др. Залогом успешного внедрения популяционной профилактики является эффективное межсекторальное взаимодействия, однако инициатором и драйвером этого процесса должна быть система здравоохранения.

Создания единой здоровьесберегающей среды и здорового образа жизни населения предусматривает наличие механизмов межведомственного взаимодействия и координации усилий ключевых участников (Таблица 71) для увеличения

продолжительности здоровой и активной жизни, реализации жизненного потенциала граждан, снижения уровня инвалидности и смертности [1353].

Таблица 71

Ключевые участники профилактики ССЗ на популяционном уровне

Ключевые участники	Основные направления деятельности
Профессиональные медицинские научные организации	Научные исследования, пропаганда, продвижение здорового образа жизни, распространение научных знаний, разработка и внедрение в практику национальных рекомендаций по профилактике ССЗ
Образование	Обеспечение учебной программы по здоровому образу жизни на всех уровнях образования, создание среды для здорового образа жизни в образовательной среде
Правительство	Создание, поддержка и реализация законодательства и программ, поддерживающих инициативы по здоровому образу жизни на уровне населения
Медицинские организации	Интеграция мероприятий, направленных на здоровый образ жизни, в стандарт оказания медицинской помощи
Страхование	Обеспечение механизмов защиты инициатив в области здорового образа жизни
Некоммерческие организации	Создание, поддержка и реализация инициатив в области здорового образа жизни
СМИ	Распространение достоверной информации о здоровом образе жизни среди широкой общественности
Мобильное здравоохранение и технологии	Вывод на рынок технологических изобретений / достижений, поддерживающих инициативы по здоровому образу жизни.
Работодатели	Создание среды здорового образа жизни на рабочем месте, программ здорового образа жизни для сотрудников
Пищевая промышленность	Обеспечение доступности здоровых продуктов питания, маркировка пищевых продуктов, ориентированная на здоровье
Индустрия здоровья и фитнеса	Обеспечение инфраструктуры и специалистов, способных предлагать населению программы здорового образа жизни
Отдельные лица и семьи	Потребители инициатив здорового образа жизни

Для построения эффективной стратегии популяционной профилактики необходима налаженная система эпидемиологического мониторинга, которая позволит получать достоверную информацию о распространенности ФР, в том числе в динамике, как основу планирования и оценки эффективности мер популяционной профилактики. Оценка распространенности ФР позволяет выделить региональные, социально-демографические

особенности ФР, что важно для разработки целевых программ снижения популяционного риска. Эпидемиологические данные используются, например, в интегральном показателе доли граждан, ведущих здоровый образ жизни, который является индикатором эффективности Национального проекта «Демография» [1354]. В этот показатель включены пять основных ФР: курение, пагубное потребление алкоголя, потребление овощей и фруктов менее 400 г. в день, низкая ФА, потребление соли свыше 5 г. [1355]. В 2019 г. было проведено первое исследование Росстата в масштабах всей страны с обследованием 60 тыс. населения и оценкой индикатора по всей стране и в отдельных регионах. Доля граждан РФ, ведущих здоровый образ жизни в 2019 г., составила 12%, со значительной региональной вариабельностью. В 2020 г., несмотря на пандемию COVID-19, Росстат повторно провел исследование. Выявлена ожидаемая негативная динамика этого показателя на фоне ограничений, обусловленных пандемией: показатель снизился с 12 до 9,1% в целом по стране [1356], а в 2021 году произошло дальнейшее снижение до 7,2%.

Национальный проект «Демография» [1354], основной целью которого является улучшение демографической ситуации в РФ за счет снижения смертности населения и повышения рождаемости к 2024 г. стартовал в 2019 г. В его составе два федеральных проекта, нацеленных на популяционную профилактику и снижение распространенности ФР: «Укрепление общественного здоровья» и «Спорт — норма жизни». В РФ действует также ряд законодательных и нормативно-правовых документов, направленных на стимулирование здорового образа жизни населения.

В целом меры популяционной профилактики можно подразделить на несколько основных категорий: ограничительные (законодательные), экономические, информационно-коммуникационные, создание среды, способствующей здоровому образу жизни.

Ограничительные (законодательные) меры, включают прежде всего меры, направленные на ограничение доступности алкогольной продукции, табака и никотинсодержащих продуктов, а также продуктов питания, не соответствующих критериям здорового питания. Законодательные меры в отношении алкоголя включают ограничения продажи алкоголя, ограничения маркетинга. Основным нормативно-правовым актом, регулирующим оборот алкогольной продукции на территории РФ является Федеральный закон от 22 ноября 1995 года №171-ФЗ «О государственном регулировании производства и оборота этилового спирта, алкогольной и спиртосодержащей продукции и об

ограничении потребления (распития) алкогольной продукции» [1357]. Не допускается розничная продажа алкогольной продукции в детских, образовательных, медицинских учреждениях, спортивных объектах и прилегающим к ним территориям, во всех видах общественного транспорта, остановочных пунктах, запрещена продажа алкоголя несовершеннолетним. На федеральном уровне не допускается продажа алкогольной продукции с 23:00 до 8:00 по местному времени, в некоторых регионах локальными нормативными актами часы продажи алкоголя сокращены еще в большей степени. 24 апреля 2020 г. вступил в силу Федеральный закон № 145 ФЗ, согласно которому запрещена розничная продажа алкогольной продукции в объектах общественного питания, расположенных в многоквартирных домах, имеющих зал обслуживания посетителей общей площадью менее 20 квадратных метров [1358]. Онлайн-продажа алкоголя в России запрещена с 2007 г. согласно пункту 5 Правил продажи товаров дистанционным способом, утвержденных Постановлением Правительства РФ от 27.09.2007г. №612 [1359]. Однако купить алкоголь в интернете можно во многих онлайн-магазинах.

Чтобы уменьшить доступность алкогольных напитков, следует усилить соблюдение существующих законов и ужесточить наказания за их нарушение, а также принять новые меры и законы, например, запрещающие продажу алкоголя на автомобильных заправочных станциях, на первых этажах многоквартирных домов [1360].

Законодательное регулирование производства, оборота, продаж и потребления табака подробно рассмотрено в Главе 5.

Ограничительные меры в отношении питания в РФ реализованы в меньшей степени, по сравнению с алкоголем и табачными изделиями. В ряде стран внедрены меры, направленные на ограничение маркетинга продуктов питания, не соответствующих критериям здорового питания, направленных на детей. В РФ требования детализировать информацию о количестве добавленного сахара, соли и насыщенных жиров не являются строго обязательными. В исследовании продуктов питания для детей до 3 лет, показано что большая часть продуктов питания не содержала информации о количестве соли, добавленном сахаре и насыщенных жирах [1361].

Экономические меры, такие как налоги и повышение цен на табачные и никотин-содержащие продукты, а также сахаросодержащие напитки являются одним из самых эффективных мер снижения их потребления и стимулирования здорового образа жизни,

которые позволяют в том числе получать дополнительные денежные средства в бюджет. Эти средства могут и должны быть направлены на укрепление здоровья населения.

К экономическим мерам с доказанной эффективностью относят:

- *налоги* (повышение акцизов и цен на табачные изделия и алкогольные напитки; установление минимальной цены за единицу алкогольной продукции; налоги на сахаросодержащие напитки; налоги на продукты с высоким содержанием соли, сахара и насыщенных жиров и др.);
- *субсидии* (субсидии, направленные на снижение стоимости овощей и фруктов и других продуктов здорового питания для потребителя; субсидирование сельского хозяйства для стимулирования выращивания овощей и фруктов и др.);
- *инвестиции в инфраструктуру* (строительство супермаркетов и продуктовых магазинов здорового питания, объектов для занятий физической активностью и др.);
- *прямые выплаты* (краткосрочные выплаты на рабочем месте для стимулирования рационального питания и физической активности, отказа от курения; прямые однократные выплаты для снижения избыточной массы тела и др.);
- *налоговые льготы* для работодателей, реализующих комплексные корпоративные программы укрепления здоровья и профилактики нерационального питания, низкой физической активности, табакокурения и потребления алкоголя [1362].

Повышение акцизов на алкогольную продукцию и введение минимальной цены за единицу приводят к росту цен на алкоголь и последующему снижению объемов продаж и, следовательно, потребления, т.е. являются эффективным подходом к сокращению пагубного потребления алкоголя [1363].

В метаанализе показано, что увеличение акциза на алкоголь в два раза приводит к снижению смертности от заболеваний, связанных с потреблением алкоголя на 35% [1364].

В последние годы активно внедряются налоги на продукты питания с высоким содержанием соли, сахара и насыщенных жиров в целях сокращения их потребления. Введение налога на сахаросодержащие напитки приводит к сокращению содержания сахара в напитках и снижению потребления сахара в целом, без экономических последствий [1365].

Анализ эффективности мер ценовой политики показал, что субсидии в размере от 10% до 30% цены для потребителя приводят к увеличению потребления овощей и фруктов [1366].

Созданию здоровьесберегающей среды включает создание инфраструктуры, способствующей ведению здорового образа жизни, т.е. увеличение доступности здорового питания, возможности увеличения ФА, мотивирование и приобщение к культуре здорового образа жизни. Значимый блок мероприятий находится в сфере сохранения окружающей среды и планирования городского пространства. Например, пространственное расположение, тип и плотность точек питания в районе проживания человека влияет на рацион питания населения, определяя индивидуальное пищевое поведение [1367]. Расположение, тип и плотность точек по продаже табачной продукции, в том числе электронных сигарет и систем нагревания табака, ассоциирована с увеличением интенсивности курения как среди взрослого, так среди подросткового населения, а также увеличением вероятности пассивного курения [1368].

Необходима разработка и реализация ряда вмешательств на популяционном уровне, выходящем за рамки индивидуального изменения поведения, например:

- использование правил зонирования для повышения доступности продуктовых магазинов, спортивных объектов для массового спорта;
- создание «магазинов здорового питания», которые улучшают доступность, популярность свежих и здоровых продуктов питания;
- ограничение количества ресторанов быстрого питания; ограничение продажи фастфуда вокруг школ и зон отдыха;
- стимулирование развития фермерства и фермерских рынков с целью повышения доступности свежей продукции;
- использование правил зонирования для снижения доступности точек по продаже алкоголя и табака, регулирование числа и местоположения точек торговли алкогольными напитками и табачными изделиями.

Коммуникационные кампании в широком смысле определяются как «целенаправленные попытки информировать или влиять на поведение большой аудитории в определенный период времени с использованием организованного набора коммуникаций для получения некоммерческих выгод для отдельных лиц и общества» [1369].

Кампании по информированию о здоровье вносят важный вклад в развитие общественного здравоохранения во всем мире и часто считаются важнейшими компонентами масштабных вмешательств, таких как борьба с раком и табакокурением [1370].

Приложение 1

Шкала субъективной оценки физической нагрузки (Шкала Борга¹)

Уровень нагрузки		Ощущения
6	Вообще без усилия	Очень просто Без усилия Нормальное дыхание Нет чувства усилия в руках или ногах
7	Крайне легко (7,5)	
8		
9	Легко	Небольшое усилие Дыхание глубже Возникает ощущение, что мышцы работают
10		
11	Трудновато	Среднее усилие Дыхание учащено и углублено
12		
13	Трудно	Чувствуется мышечная работа Можно слегка вспотеть Немного трудно говорить из-за частого дыхания
14		
15	Тяжело	Тяжелая работа, одышка еще позволяет говорить Чувствуется, как сильно бьется сердце Потоотделение ++
16		
17	Очень тяжело	Очень тяжелая работа Очень трудно говорить Сильная одышка Мышцы болят
18		
19	Крайне тяжело	Чувство напряжения в груди Потоотделение +++
20	Максимальное усиление	

¹Borg RPE scale

© Gunnar Borg, 1970, 1985, 1994, 1998

Есть ли у вас предиабет или сахарный диабет 2 типа?

Опросник для пациентов FINDRISC

(Русскоязычная версия валидирована*)

Инструкция

- Ответьте на все 8 вопросов опросника.
- Для каждого вопроса выберите 1 правильный ответ и отметьте его в соответствующем квадратике.
- Сложите все баллы, соответствующие Вашим ответам на вопросы
- Используйте Ваш суммарный балл для определения Вашего риска развития сахарного диабета 2 типа или предиабета.
- Передайте заполненный опросник Вашему врачу/медсестре и попросите их объяснить Вам результаты опросника.

1. Возраст

- До 45 лет 0 баллов
- 45 – 54 года 2 балла
- 55 – 64 года 3 балла
- Старше 65 лет 4 балла

2. Индекс массы тела

Индекс массы тела позволяет выявить наличие у Вас избыточного веса или ожирения. Вы можете подсчитать свой индекс массы тела сами:

Вес ___ кг: (рост _____ м)² = _____ кг/м²

- Менее 25 кг/м² 0 баллов
- 25 – 30 кг/м² 1 балл
- Больше 30 кг/м² 3 балла

3. Окружность талии

Окружность талии также указывает на наличие у Вас избыточного веса или ожирения.

Мужчины	Женщины	
< 94 см	< 80 см	0 баллов
94 – 102 см	80 – 88 см	3 балла
> 102 см	> 88 см	4 балла

4. Как часто Вы едите овощи, фрукты или ягоды?

- Каждый день 0 баллов
- Не каждый день 1 балл

5. Занимаетесь ли Вы физическими упражнениями регулярно?

Делаете ли вы физические упражнения по 30 минут каждый день или 3 часа в течение недели?

- Да 0 баллов
- Нет 2 балла

6. Принимали ли Вы когда-либо регулярно лекарства для снижения артериального давления?

- Нет 0 баллов
- Да 2 балла

7. Обнаруживали ли у Вас когда-либо уровень глюкозы (сахара) крови выше нормы (во время диспансеризации, проф. осмотра, во время болезни или беременности)?

- Нет 0 баллов
- Да 5 баллов

8. Был ли у Ваших родственников сахарный диабет 1 или 2 типа?

- Нет 0 баллов
- Да: дедушка/бабушка, тетя/дядя, двоюродные братья/сестры 3 балла
- Да: родители, брат/сестра или собственный ребенок 5 баллов

- РЕЗУЛЬТАТЫ:**
- Сумма баллов _____

КЛЮЧ К ОПРОСНИКУ

Ваш риск развития сахарного диабета в течение 10 лет составит:

Общее количество баллов	Уровень риска СД 2	Вероятность развития СД 2
Менее 7	Низкий риск	1 из 100, или 1 %
7 – 11	Слегка повышен	1 из 25, или 4 %
12 – 14	Умеренный	1 из 6, или 17 %
15 – 20	Высокий	1 из 3, или 33 %
Более 20	Очень высокий	1 из 2, или 50 %

- Если Вы набрали менее 12 баллов: у Вас хорошее здоровье, и Вы должны продолжать вести здоровый образ жизни.
- Если Вы набрали 12–14 баллов: возможно, у вас предиабет. Вы должны посоветоваться со своим врачом, как Вам следует изменить образ жизни.
- Если Вы набрали 15–20 баллов: возможно, у Вас предиабет или сахарный диабет 2 типа. Вам желательно проверить уровень глюкозы (сахара) в крови. Вы должны изменить свой образ жизни. Не исключено, что Вам понадобятся и лекарства для снижения уровня глюкозы (сахара) в крови.
- Если Вы набрали более 20 баллов: по всей вероятности, у Вас есть сахарный диабет 2 типа. Вы должны проверить уровень глюкозы (сахара) в крови и постараться его нормализовать. Вы должны изменить свой образ жизни и Вам понадобятся лекарства для контроля за уровнем глюкозы (сахара) в крови.

Снижение риска возникновения предиабета или сахарного диабета 2 типа

Вы не можете повлиять на свой возраст или наследственную предрасположенность к предиабету и сахарному диабету, но Вы можете изменить Ваш образ жизни и снизить тем самым риск развития этих заболеваний.

Вы можете снизить массу тела, стать более активным физически и потреблять более здоровую пищу. Эти изменения образа жизни особенно необходимы по мере увеличения возраста или при наличии у Вас наследственной отягощенности по сахарному диабету.

Здоровый образ жизни необходим и в том случае, если у Вас уже диагностировали предиабет или сахарный диабет 2 типа.

Для снижения уровня глюкозы (сахара) в крови, массы тела и уменьшения неблагоприятного прогноза заболевания может понадобиться лекарственная терапия.

* Мустафина СВ, Рымар ОД, Сазонова ОВ, и соавт. Валидизация финской шкалы риска «FINDRISC» на европеоидной популяции Сибири. Сахарный диабет 2016; 19: 113–118.

Приложение 3

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS)

Данный вопросник поможет нам оценить Ваше состояние. Внимательно прочитав каждое утверждение, отметьте на бланке тот ответ, который наиболее соответствует Вашему состоянию в течение последней недели. Не задумывайтесь долго над ответом: обычно первая реакция является наиболее верной.

<p>Т Я ИСПЫТЫВАЮ НАПРЯЖЕННОСТЬ, МНЕ НЕ ПО СЕБЕ</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Все время 2 <input type="checkbox"/> Часто 1 <input type="checkbox"/> Время от времени 0 <input type="checkbox"/> Совсем не испытываю</p>	<p>Д МНЕ КАЖЕТСЯ, ЧТО Я СТАЛ ВСЕ ДЕЛАТЬ ОЧЕНЬ МЕДЛЕННО</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Практически все время 2 <input type="checkbox"/> Часто 1 <input type="checkbox"/> Иногда 0 <input type="checkbox"/> Совсем нет</p>
<p>Т Я ИСПЫТЫВАЮ ВНУТРЕННЕЕ НАПРЯЖЕНИЕ ИЛИ ДРОЖЬ</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Очень часто 2 <input type="checkbox"/> Часто 1 <input type="checkbox"/> Иногда 0 <input type="checkbox"/> Совсем не испытываю</p>	<p>Д ТО, ЧТО ПРИНОСИЛО МНЕ БОЛЬШОЕ УДОВОЛЬСТВИЕ, И СЕЙЧАС ВЫЗЫВАЕТ У МЕНЯ ТАКОЕ ЖЕ ЧУВСТВО</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Это совсем не так 2 <input type="checkbox"/> Лишь в очень малой степени это так 1 <input type="checkbox"/> Наверное, это так 0 <input type="checkbox"/> Определенно это так</p>
<p>Т Я ИСПЫТЫВАЮ СТРАХ, КАЖЕТСЯ, БУДТО ЧТО-ТО УЖАСНОЕ МОЖЕТ ВОТ-ВОТ СЛУЧИТЬСЯ</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Определенно это так, и страх очень сильный 2 <input type="checkbox"/> Да, это так, но страх не очень сильный 1 <input type="checkbox"/> Иногда, но это меня не беспокоит 0 <input type="checkbox"/> Совсем не испытываю</p>	<p>Д Я НЕ СЛЕЖУ ЗА СВОЕЙ ВНЕШНОСТЬЮ</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Определенно это так 2 <input type="checkbox"/> Я не уделяю этому столько времени, сколько нужно 1 <input type="checkbox"/> Может быть, я стал меньше уделять этому внимания 0 <input type="checkbox"/> Я слежу за собой так же, как и раньше</p>
<p>Т Я ИСПЫТЫВАЮ НЕУСИДЧИВОСТЬ, СЛОВНО МНЕ ПОСТОЯННО НУЖНО ДВИГАТЬСЯ</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Определенно это так 2 <input type="checkbox"/> Наверное, это так</p>	<p>Д Я СПОСОБЕН РАССМЕЯТЬСЯ И УВИДЕТЬ В ТОМ ИЛИ ИНОМ СОБЫТИИ СМЕШНОЕ</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Совсем не способен 2 <input type="checkbox"/> Лишь в очень малой степени это так</p>

1 <input type="checkbox"/> Лишь в некоторой степени это так 0 <input type="checkbox"/> Совсем не испытываю	1 <input type="checkbox"/> Наверное, это так 0 <input type="checkbox"/> Определенно это так
Т БЕСПОКОЙНЫЕ МЫСЛИ КРУТЯТСЯ У МЕНЯ В ГОЛОВЕ 3 <input type="checkbox"/> Постоянно 2 <input type="checkbox"/> Большую часть времени 1 <input type="checkbox"/> Время от времени и не так часто 0 <input type="checkbox"/> Только иногда	Д Я СЧИТАЮ, ЧТО МОИ ДЕЛА (ЗАНЯТИЯ, УВЛЕЧЕНИЯ) МОГУТ ПРИНЕСТИ МНЕ ЧУВСТВО УДОВЛЕТВОРЕНИЯ 3 <input type="checkbox"/> Совсем так не считаю 2 <input type="checkbox"/> Значительно меньше, чем обычно 1 <input type="checkbox"/> Да, но не в той степени, как раньше 0 <input type="checkbox"/> Точно так же, как и обычно
Т У МЕНЯ БЫВАЕТ ВНЕЗАПНОЕ ЧУВСТВО ПАНИКИ 3 <input type="checkbox"/> Очень часто 2 <input type="checkbox"/> Довольно часто 1 <input type="checkbox"/> Не так уж часто 0 <input type="checkbox"/> Совсем не бывает	Д Я ИСПЫТЫВАЮ БОДРОСТЬ 3 <input type="checkbox"/> Совсем не испытываю 2 <input type="checkbox"/> Очень редко 1 <input type="checkbox"/> Иногда 0 <input type="checkbox"/> Практически все время
Т Я ЛЕГКО МОГУ СЕСТЬ И РАССЛАБИТЬСЯ 3 <input type="checkbox"/> Совсем не могу 2 <input type="checkbox"/> Лишь изредка это так 1 <input type="checkbox"/> Наверное, это так 0 <input type="checkbox"/> Определенно это так	Д Я МОГУ ПОЛУЧИТЬ УДОВОЛЬСТВИЕ ОТ ХОРОШЕЙ КНИГИ, РАДИО ИЛИ ТЕЛЕПРОГРАММЫ 3 <input type="checkbox"/> Очень редко 2 <input type="checkbox"/> Редко 1 <input type="checkbox"/> Иногда 0 <input type="checkbox"/> Часто

Критерии тревоги/депрессии по HADS

Рассчитывается суммарный показатель по подшкале тревоги (Т) и подшкале депрессии (Д):

0 – 7 норма

8 – 10 субклинически выраженная тревога/депрессия

≥ 11 клинически выраженная тревога/депрессия

Приложение 4

Опросник по состоянию здоровья PHQ-2

ФИО _____ Возраст _____

Как часто Вас беспокоили проблемы <i>за последние 2 недели?</i>	Ни разу	Несколько дней	Более половины времени	Почти каждый день
У Вас был снижен интерес или удовольствие от выполнения ежедневных дел	0	1	2	3
У Вас было плохое настроение, Вы были подавлены или испытывали чувство безысходности	0	1	2	3

Опросник по состоянию здоровья PHQ-9

ФИО _____ Возраст _____

	Как часто Вас беспокоили следующие проблемы за последние 2 недели?	Ни разу	Несколько дней	Более половины времени	Почти каждый день
1	У Вас был снижен интерес или удовольствие от выполнения ежедневных дел	0	1	2	3
2	У Вас было плохое настроение, Вы были подавлены или испытывали чувство безысходности	0	1	2	3
3	Вам было трудно заснуть или у Вас прерывистый сон, или Вы слишком много спали	0	1	2	3
4	Вы были утомлены или у Вас было мало сил	0	1	2	3
5	У вас плохой аппетит или Вы переедали	0	1	2	3
6	Вы плохо о себе думали: считали себя неудачником (неудачницей) или были разочарованы, или считали, что подвели семью	0	1	2	3
7	Вам было трудно сосредоточиться на каждодневных делах таких как, чтение газет или просмотр передач	0	1	2	3
8	Вы двигались или говорили так медленно, что другие это отмечали, или наоборот, Вы были настолько суетливы или беспокойны, что двигались гораздо больше обычного	0	1	2	3
9	Вас посещали мысли о том, что Вам лучше было бы умереть, или о том, чтобы причинить себе какой-либо вред	0	1	2	3
Суммируйте:					
Итого:					

Итоговая оценка выраженности депрессии по опроснику PHQ-9 (суммарный балл)

Минимальная депрессия	Легкая депрессия	Умеренная депрессия	Тяжелая депрессия	Крайне тяжелая депрессия
1-4 балла	5-9 баллов	10-14 баллов	15-19 баллов	20-27 баллов

Приложение 5

Тест оценки качества жизни больного ХОБЛ САТ (COPD Assesment Test)

Данный тест оценивает качество жизни пациента с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Отметьте кружком один из баллов (от 0 до 5), наиболее соответствующий Вашему самочувствию

Ф.И.О.пациента _____ Дата « ____ » _____ 20__ г.

<i>Результат, соответствующий 0 баллов</i>	<i>Число баллов</i>						<i>Результат, соответствующий 5 баллам</i>
Я никогда не кашляю	0	1	2	3	4	5	Я постоянно кашляю
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	0	1	2	3	4	5	Мои легкие наполнены мокротой (слизью)
У меня совсем нет ощущения сдавления в грудной клетке	0	1	2	3	4	5	У меня очень сильное ощущение сдавления в грудной клетке

Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	0	1	2	3	4	5	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня возникает сильная одышка
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	0	1	2	3	4	5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена
Несмотря на заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	0	1	2	3	4	5	Из-за заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома
Я сплю очень хорошо	0	1	2	3	4	5	Из-за заболевания легких я сплю очень плохо
У меня много энергии	0	1	2	3	4	5	У меня совсем нет энергии

Интерпретация САТ-теста

0-10 баллов – незначительное влияние ХОБЛ на качество жизни,

11-20 баллов – умеренное влияние ХОБЛ на качество жизни,

21-30 баллов – выраженное влияние ХОБЛ на качество жизни,

31-40 баллов – очень серьезное влияние ХОБЛ на качество жизни.

**Модифицированная шкала одышки – Modified Medical Research council
dyspnea Scale (mMRC)**

Ф.И.О.пациента _____ Дата « ____ » _____ 20__ г.

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка только при очень интенсивной нагрузке
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе
2	Средняя	Одышка заставляет идти медленнее, чем люди того же возраста
3	Тяжелая	Одышка заставляет останавливаться при ходьбе примерно через каждые 100 м
4	Очень тяжелая	Одышка не позволяет выйти за пределы дома или появляется при переодевании

Приложение 7

Тактика коррекции ФР у детей с высоким, умеренно высоким и повышенным риском ССЗ

Фактор риска	Оценка и дальнейшие действия	Общие стратегии коррекции		Терапевтические цели в зависимости от категории риска		
		Образ жизни	Фармакотерапия	Высокий риск	Умеренно высокий риск	Повышенный риск
АД	Измерение и интерпретация АД должны производиться с учетом возраста, пола и процентиля роста. При САД или ДАД ≥ 90 -го процентиля необходимо по время того же визита выполнить 2 дополнительных измерения и усреднить результаты. При ненормальных результатах необходимо консультирование по немедикаментозным мероприятиям для коррекции АД и повторный визит для измерения через 1-2 недели. Если АД остается повышенным, необходимо обследование, включающее измерение АД на обеих руках и ногах, СМАД, эхокардиографию и лечение в зависимости от его	Рацион с низким содержанием натрия (< 2300 мг/сут), высоким содержанием фруктов, овощей и других источников пищевых волокон, а также постного белка. Исключение напитков с добавленным сахаром. Умеренная или интенсивная ФА ≥ 5 ч/нед	Выбор антигипертензивного препарата исходя из клинических обстоятельств, в соответствии с применимыми рекомендациями	Пороговое АД для изменения образа жизни: САД или ДАД ≥ 90 -ого процентиля Пороговое АД для начала фармакотерапии: САД или ДАД ≥ 95 -ого процентиля, или $\geq 130/80$ мм рт. ст. (что будет ниже)		
				Фармакотерапию и изменение образа жизни необходимо начать одновременно в течение 1 нед.	При АД в пределах 90-95-го процентиля допустимо изменение образа жизни в течение 1 мес; если АД будет выше целевого уровня, необходимо начать фармакотерапию. При более высоких исходных значениях АД Фармакотерапию и изменение образа жизни необходимо	При АД в пределах 90-95-го процентиля допустимо изменение образа жизни в течение 3 мес; если АД будет выше целевого уровня, начать фармакотерапию. При более высоких исходных значениях АД фармакотерапию и изменение образа жизни необходимо начать

	результатов, категории риска и степени повышения АД.				начать одновременно в течение 1 нед.	одновременно в течение 1 нед.
				Целевой уровень: САД и ДАД <90-ого перцентиля или <130/80 мм рт. ст., что будет ниже		
Липиды: ХС ЛНП	Ежегодный скрининг ХС не-ЛВП (не натоцак). При ОХС > 5,2 ммоль/л, ЛВП < 1,2 ммоль/л или ХС не-ЛВП >3,8 ммоль/л определить липидный профиль натоцак. При повышении ХС ЛНП – диагностическое обследование и коррекция, исходя из категории риска.	Рацион с высоким содержанием пищевых волокон из фруктов и овощей, цельных злаков, с высоким содержанием ПНЖК и МНЖК кислот, низким содержанием насыщенных жиров и исключением транс-жиров. Возможно использование добавок с фитостеролами. Умеренная или интенсивная ФА ≥5 ч/нед.	Статины и препараты из дополнительных групп (ингибиторы всасывания холестерина) при отсутствии достижения целевых уровней. При гомозиготной СГ – также аферез ЛНП и ингибиторы PCSK9.	Пороговое значение: ХС ЛНП ≥ 3,4 ммоль/л	Пороговое значение: ХС ЛНП ≥4,1 ммоль/л	Пороговое значение: ХС ЛНП ≥4,1 ммоль/л
				Лечение: Одновременное начало статинов и немедикаментозных мероприятий.	Лечение: Изменение образа жизни на 3 мес., при ХС ЛНП выше целевого начать статины.	Лечение: Изменение образа жизни на 6 мес., при ХС ЛНП выше целевого начать статины.
				Целевой уровень: ХС ЛНП <2,5 ммоль/л	Целевой уровень: ХС ЛНП <3,4 ммоль/л	Целевой уровень: ХС ЛНП <3,4 ммоль/л
Липиды: ТГ	Ежегодный скрининг ХС не-ЛВП (не натоцак). При ОХС >5,2 ммоль/л, ЛВП <1,2 ммоль/л или ХС не-ЛВП >3,8 ммоль/л определить липидный профиль натоцак. При повышении ТГ –	Рацион с ограничением простых углеводов, добавленного сахара, высоким содержанием пищевых волокон из	Фенофибрат, добавки с омега-3 в высоких дозах (≈4 г/сут EPA + DHA) Статины при повышении ХС не-ЛВП или аров	Пороговое значение: ТГ >4,5 ммоль/л, или ТГ 1,5-4,5 ммоль/л и ХС не-ЛВП ≥3,8 ммоль/л		
				Лечение: Изменение образа жизни и фармакотерапия,	Лечение: Изменение образа жизни в течение 3 мес., при	Лечение: Изменение образа жизни в течение 6 мес., при

	<p>консультирование по изменению образа жизни, повтор анализа через 1-2 нед. Если ТГ остаются повышенными, диагностическое обследование и лечение в зависимости от их уровня. Умеренное повышение ТГ 1,5-4,5 ммоль/л и ХС не-ЛВП <3,8 ммоль/л — изменение образа жизни и повторный анализ через 3 месяца. Значительное повышение ТГ >4,5-11,3 ммоль/л или ТГ 1,5-4,5 ммоль/л и ХС не-ЛВП ≥3,8 ммоль/л — лечение в зависимости от категории риска. Тяжелое повышение ТГ >11,3 ммоль/л – одновременное начало изменения образа жизни и омега 3 или других препаратов</p>	<p>фруктов и овощей, умеренным количеством сложных углеводов, высоким содержанием ПНЖК или МНЖК, без специального ограничения насыщенных жиров. Умеренная или интенсивная ФА ≥5 ч/нед. Снижение МТ при необходимости</p>		<p>начинать одновременно</p>	<p>неэффективности фармакотерапия</p>	<p>неэффективности - фармакотерапия</p>
				<p>Целевой уровень: <1,7 ммоль/л) и ХС не-ЛВП <3,8 ммоль/л</p>		
Глюкоза крови (при отсутствии диагноза СД)	<p>Ежегодный скрининг глюкозы натощак или Hb A_{1c}. При уровнях глюкозы натощак ≥7,0 ммоль/л или A_{1c} ≥6,5% (соответствует впервые</p>	<p>Рацион с ограничением добавленного сахара до ≤5% от общей калорийности, высоким</p>	Метформин	<p>Пороговое значение: глюкоза ≥5,6 ммоль/л или A_{1c} ≥5,7%</p>		
				<p>Лечение:</p> <p>Консультирование по образу жизни, при недостаточном</p>	<p>Лечение:</p> <p>Консультирование по образу жизни, при</p>	<p>Лечение:</p> <p>Консультирование по образу жизни, при</p>

	выявленному СД) направить к эндокринологу	содержанием овощей и фруктов, обогащением ПНЖК и МНЖК, без специального ограничения насыщенных жиров. Умеренная или интенсивная ФА ≥ 5 ч/нед. Снижение МТ при необходимости		ответе через 1 мес. направить к эндокринологу	недостаточном ответе через 3 мес. направить к эндокринологу	недостаточном ответе через 6 мес. направить к эндокринологу
Целевой уровень: глюкоза $< 5,6$ ммоль/л и $A_{1c} < 5,7\%$						
Физическая активность	О ФА следует спрашивать не менее 1 раза в год (организованные занятия спортом, ФА по дороге в школу или детский сад, длительность «экранного времени»)	Рекомендовать умеренную или интенсивную активность ≥ 5 ч в неделю и ≤ 2 ч/д «экранного времени» (не связанного с учебой)	Не применимо	Повторная оценка и консультирование при каждом визите	Повторная оценка и консультирование каждые 6 мес.	Повторная оценка и консультирование каждые 12 мес.
Питание	Расспрос о привычках питания	Здоровое питание охватывает следующие характеристики: фрукты и овощи $\geq 4-5$ порций в день, рыба ≥ 2 порций в неделю, натрий ≤ 1500 мг/день, отсутствие напитков с	Не применимо	Оценка рациона и консультирование при каждом визите	Оценка рациона и консультирование каждые 6 мес.	Оценка рациона и консультирование каждые 12 мес.

		добавленным сахаром, цельные злаки ≥ 3 порций в день				
Масса тела	Расчет перцентиля ИМТ, исходя из возраста и пола, при необходимости измерение ОТ. Обучение по ограничению калорийности рациона для ребенка и всей семьи. Повторное консультирование каждые 2-4 недели в течение 6 мес.	Здоровое питание и физическая активность (см. выше). При недостаточном ответе направить ребенка для участия в специализированной программе снижения МТ	Решения о фармакотерапии принимается специалистом по снижению МТ	Пороговое значение: ИМТ ≥ 95 -ого перцентиля		
				Лечение: Изменение образа жизни, включающее направление к специалисту, может рассматриваться фармакотерапия	Лечение: Изменение образа жизни, при неэффективности через 3 мес. направление к специалисту	Лечение: Изменение образа жизни, при неэффективности через 6 мес. направление к специалисту
Курение	Скрининг воздействия табака (включая курение сигарет и электронных сигарет, пассивное курение).	Консультирование по снижению воздействия и отказу от курения.	При неэффективности может рассматриваться НЗТ в виде пластыря или жевательной резинки.	Отсутствие воздействия		

Список литературы

Номер в рекоменд.	Ссылка
1.	GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018 Nov 10;392(10159):1736-1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7. Epub 2018 Nov 8
2.	Townsend N, Kazakiewicz D, Wright FL, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. Nat Rev Cardiol. 2022 Feb;19(2):133-143. doi: 10.1038/s41569-021-00607-3. Epub 2021 Sep 8
3.	Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. Eur Heart J. 2016 Nov 7;37(42):3232-3245
4.	Российский статистический ежегодник. 2021: Стат.сб./Росстат. – М., 2021 – 692 с
5.	Демографический ежегодник России. 2021: Стат.сб./ Росстат. - М., 2021. – 256 с
6.	Бойцов С.А. Грипп, новая коронавирусная инфекция и сердечно-сосудистые заболевания. Кардиологический вестник. 2021;16(1):5-9
7.	Погосова Н. В., Оганов Р. Г., Суворов С. В. Почему в Москве смертность от сердечно-сосудистых заболеваний ниже, чем в других регионах Российской Федерации? Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(2): 4–12
8.	Pogosova N, Oganov R, Saner H, et al. Potential and limitations of health policy to improve coronary heart disease prevention and to reduce the burden of disease: A Russian experience. Eur J Prev Cardiol. 2018 Nov;25(16):1725-1734. doi: 10.1177/2047487318768030. Epub 2018 Apr 11
9.	Калинина А. М., Ипатов П. В., Кушунина Д. В., и соавт. Результаты выявления болезней системы кровообращения при диспансеризации взрослого населения: опыт первых 2 лет. Терапевтический архив. 2016;88(1): 46-52
10.	С. А. Бойцов, А. Д. Деев, С. А. Шальнова. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз. Терапевтический архив. 2017;89(1): 5-13
11.	Болотова Е.В., Концевая А.В., Ковригина И.В. Динамика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от статуса диспансерного наблюдения за трехлетний период. Фундаментальная и клиническая медицина 2020; 5(2):39-47. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-39-47
12.	Калинина А.М., Соколов Г.Е., Горный Б.Э., Драпкина О.М. Оценка качества диспансеризации как организационной технологии медицинской профилактики в первичном звене здравоохранения: в фокусе сердечно-сосудистые заболевания. Профилактическая медицина.2021;24(1):26 34
13.	Алесян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации. Специальный выпуск журнала "Эндоваскулярная хирургия". 2021. Т. 8. С. 233

14.	Алекян Б.Г., Бойцов С.А, Маношкина Е.М., Ганюков В.И. Реваскуляризация миокарда в Российской Федерации при остром коронарном синдроме в 2016-2020 гг. Кардиология 2021; 61(12): 4-15 https://doi.org/10.18087/cardio.2021.12.n1879
15.	Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А. и соавт. Анализ ключевых показателей вторичной профилактики у пациентов с ишемической болезнью сердца в России и Европе по результатам российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2020; 19(6): 67-78 https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2739
16.	Погосова Н.В., Бойцов С.А., Аушева А.К. и соавт. Медикаментозная терапия и приверженность к ней пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V. Кардиология. 2021;61(8):4-13. https://doi.org/10.18087/cardio.2021.8.n1650
17.	Загребельный А.В., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М. и соавт. Качество гиполипидемической терапии в амбулаторно-поликлинической практике: данные регистра РЕКВАЗА. Профилактическая медицина. 2016;19(1):9-14. https://doi.org/10.17116/profmed20161919-14
18.	Khavjou O, Phelps D, Leib A. Prepared for Sue Nelson. November 2016. Projections of Cardiovascular Disease Prevalence and Costs: 2015–2035. 2016 Technical Report. https://www.heart.org/-/media/Files/Get-Involved/Advocacy/CVD-Predictions-Through-2035.pdf
19.	Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in mortality from coronary heart disease in the United States between 1980 and 2000. N Engl J Med 2007; 356: 2388-2398 doi: 10.1056/NEJMsa053935 pmid: 17554120.
20.	Jousilahti P, Laatikainen T, Peltonen M, et al. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study. BMJ. 2016;352:i721. Published 2016 Mar 1. doi:10.1136/bmj.i721
21.	Бойцов СА, Погосова НВ, Бубнова МГ и соавт. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; 6:7–122. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122 .
22.	Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Куценко В.А., и соавт. Вклад артериальной гипертензии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3003. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3003
23.	Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017. 38(32): 2459-2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.
24.	Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):1670-1681. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5

25.	Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. <i>Lancet</i> . 2012;380(9841):581-590. doi:10.1016/S0140-6736(12)60367-5
26.	Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., и соавт. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). <i>Профилактическая медицина</i> . 2016;19(1):15-23 DOI: 10.17116/profmed201619115-23
27.	NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. <i>Lancet</i> . 2017;390(10113):2627-2642. doi:10.1016/S0140-6736(17)32129-3 DOI: 10.1530/ey.15.13.20
28.	Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. <i>Lancet</i> . 2011;377(9771):1085-1095. doi:10.1016/S0140-6736(11)60105-0
29.	Sun YQ, Burgess S, Staley JR, et al. Body mass index and all cause mortality in HUNT and UK Biobank studies: linear and non-linear mendelian randomisation analyses. <i>BMJ</i> . 2019;364:l1042. Published 2019 Mar 26. doi:10.1136/bmj.l1042
30.	Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju ShN, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. <i>Lancet</i> . 2016;388(10046):776-786. doi:10.1016/S0140-6736(16)30175-1
31.	Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. <i>BMJ</i> . 2004;328(7455):1519. doi:10.1136/bmj.38142.554479.AE
32.	Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. <i>BMJ</i> . 1998;316(7137):1043-1047. doi:10.1136/bmj.316.7137.1043
33.	Huxley R.R., Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. <i>The Lancet</i> . 2011. 378(9799): 1297-1305. doi: 10.1016/s0140-6736(11)60781-2.
34.	Gupta R, Gupta S, Sharma S, Sinha DN, Mehrotra R. Risk of Coronary Heart Disease Among Smokeless Tobacco Users: Results of Systematic Review and Meta-Analysis of Global Data. <i>Nicotine Tob Res</i> . 2019;21(1):25-31. doi:10.1093/ntr/nty002
35.	Lv X, Sun J, Bi Y, et al. Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: a systematic review and meta-analysis. <i>Int J Cardiol</i> . 2015;199:106-115. doi:10.1016/j.ijcard.2015.07.011
36.	Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., и соавт. Распространенность курения в России. Что изменилось за 20 лет? <i>Профилактическая медицина</i> . 2015;18(6):47-52. DOI: 10.17116/profmed201518647-52
37.	Hoek AG, van Oort S, Mukamal KJ, Beulens JWJ. Alcohol Consumption and Cardiovascular Disease Risk: Placing New Data in Context. <i>Curr Atheroscler Rep</i> . 2022;24(1):51-59. doi:10.1007/s11883-022-00992-1

38.	Larsson SC, Burgess S, Mason AM, Michaëlsson K. Alcohol Consumption and Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Study. <i>Circ Genom Precis Med.</i> 2020;13(3):e002814. doi:10.1161/CIRCGEN.119.002814
39.	Zhang HZ, Shao B, Wang QY, et al. Alcohol Consumption and Risk of Atrial Fibrillation: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. <i>Front Cardiovasc Med.</i> 2022;9:802163. Published 2022 Feb 24. doi:10.3389/fcvm.2022.802163
40.	Шальнова С.А., Максимов С.А., Баланова Ю.А., и соавт. Потребление алкоголя и зависимость от социально-демографических факторов у лиц трудоспособного возраста (по данным исследования ЭССЕ-РФ). <i>Профилактическая медицина.</i> 2019;22(5):45-53 DOI: 10.17116/profmed20192205145
41.	Wahid A, Manek N, Nichols M, et al. Quantifying the Association Between Physical Activity and Cardiovascular Disease and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Am Heart Assoc.</i> 2016;5(9):e002495. Published 2016 Sep 14. doi:10.1161/JAHA.115.002495
42.	Barbiellini Amidei C, Trevisan C, Dotto M, et al. Association of physical activity trajectories with major cardiovascular diseases in elderly people. <i>Heart.</i> 2022;108(5):360-366. doi:10.1136/heartjnl-2021-320013
43.	Jingjie W, Yang L, Jing Y, Ran L, Yiqing X, Zhou N. Sedentary time and its association with risk of cardiovascular diseases in adults: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. <i>BMC Public Health.</i> 2022;22(1):286. Published 2022 Feb 12. doi:10.1186/s12889-022-12728-6
44.	Забина Е.Ю., Зиновьева В.А., Шальнова С.А., и соавт. Сравнение уровня физической активности в трех крупных индустриальных центрах Российской Федерации с применением Глобального опросника по физической активности (GPAQ) <i>Профилактическая медицина.</i> 2017;17(6):56-61 DOI: 10.17116/profmed201720656-61
45.	Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Никонов Е.Л., и соавт. от имени участников исследования ЭГИДА-Москва. Возрастные и гендерные характеристики поведенческих факторов риска и приверженности здоровому образу жизни у москвичей. <i>Кардиоваскулярная терапия и профилактика.</i> 2020;19(5):2670. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2670
46.	Баланова Ю.А., Капустина А.В., Шальнова С.А., и соавт. Поведенческие факторы риска в российской популяции: результаты обследования по модифицированной методологии STEPS. <i>Профилактическая медицина.</i> 2020;23(5):56-66. DOI: 10.17116/profmed20202305156
47.	Chareonrungrueangchai K, Wongkawinwoot K, Anothaisintawee T, Reutrakul S. Dietary Factors and Risks of Cardiovascular Diseases: An Umbrella Review. <i>Nutrients.</i> 2020;12(4):1088. Published 2020 Apr 15. doi:10.3390/nu12041088
48.	Rodríguez-Monforte M, Flores-Mateo G, Sánchez E. Dietary patterns and CVD: a systematic review and meta-analysis of observational studies. <i>Br J Nutr.</i> 2015;114(9):1341-1359. doi:10.1017/S0007114515003177
49.	Федеральная служба государственной статистики. Выборочное наблюдение рациона питания населения. Итоги. [Electronic resource]. 2018. URL: https://gks.ru/free_doc/new_site/food18/index.html (accessed: 07.04.2020).

50.	Whelton SP, McEvoy JW, Shaw L, et al. Association of Normal Systolic Blood Pressure Level With Cardiovascular Disease in the Absence of Risk Factors. <i>JAMA Cardiol.</i> 2020;5(9):1011-1018. doi:10.1001/jamacardio.2020.1731
51.	Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., и соавт. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). <i>Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.</i> 2019;15(4):450-466. https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466
52.	Aune D, Sen A, Prasad M, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. <i>BMJ.</i> 2016;353:i2156. Published 2016 May 4. doi:10.1136/bmj.i2156
53.	Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., и соавт. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. <i>Российский кардиологический журнал.</i> 2018;(6):123-130. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130
54.	Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е., и соавт. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ // <i>Терапевтический архив.</i> - 2018. - Т. 90. - №10. - С. 14-22. doi: 10.26442/terarkh201890104-22
55.	Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и соавт. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. <i>Сахарный диабет.</i> 2020;23(2S):4-102. https://doi.org/10.14341/DM12507
56.	Peters S.A.E., Huxley R.R., Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775 385 individuals and 12 539 strokes. <i>The Lancet.</i> 2014. 383(9933): 1973-1980. doi: 10.1016/s0140-6736(14)60040-4.
57.	Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и соавт. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? <i>Терапевтический архив.</i> - 2019. - Т. 91. - №10. - С. 4-13. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364
58.	Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., и соавт. Распространенность сахарного диабета в популяции больных артериальной гипертензией. По данным исследования ЭССЕ-РФ // <i>Системные гипертензии.</i> 2018; 15(1): 56-62. DOI: 10.26442/2075-082X_15.1.56-62
59.	Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, et al. Socioeconomic status and the 25 × 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1.7 million men and women [published correction appears in <i>Lancet.</i> 2017 Mar 25;389(10075):1194] [published correction appears in <i>Lancet.</i> 2017 Mar 25;389(10075):1194]. <i>Lancet.</i> 2017;389(10075):1229-1237. doi:10.1016/S0140-6736(16)32380-7
60.	Pogosova N, Saner H, Pedersen SS, et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. <i>Eur J Prev Cardiol.</i> 2015;22(10):1290-1306. doi:10.1177/2047487314543075

61.	Gan Y, Gong Y, Tong X, et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. <i>BMC Psychiatry</i> . 2014;14:371. Published 2014 Dec 24. doi:10.1186/s12888-014-0371-z
62.	de Miranda Azevedo R, Roest AM, Hoen PW, de Jonge P. Cognitive/affective and somatic/affective symptoms of depression in patients with heart disease and their association with cardiovascular prognosis: a meta-analysis. <i>Psychol Med</i> . 2014;44(13):2689-2703. doi:10.1017/S0033291714000063
63.	Karlsen HR, Matejschek F, Saksvik-Lehouillier I, Langvik E. Anxiety as a risk factor for cardiovascular disease independent of depression: A narrative review of current status and conflicting findings. <i>Health Psychol Open</i> . 2021;8(1):2055102920987462. Published 2021 Jan 13. doi:10.1177/2055102920987462
64.	Celano CM, Millstein RA, Bedoya CA, Healy BC, Roest AM, Huffman JC. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. <i>Am Heart J</i> . 2015;170(6):1105-1115. doi:10.1016/j.ahj.2015.09.013
65.	Nyberg ST, Fransson EI, Heikkilä K, et al. Job strain and cardiovascular disease risk factors: meta-analysis of individual-participant data from 47,000 men and women. <i>PLoS One</i> . 2013;8(6):e67323. Published 2013 Jun 20. doi:10.1371/journal.pone.0067323
66.	Taylor JL, Makarem N, Shimbo D, et al. Gender Differences in Associations Between Stress and Cardiovascular Risk Factors and Outcomes. <i>Gend Genome</i> . 2018;2 (4):111-122. doi:10.1177/2470289718820845
67.	Berntson J, Patel JS, Stewart JC. Number of recent stressful life events and incident cardiovascular disease: Moderation by lifetime depressive disorder. <i>J Psychosom Res</i> . 2017; 99: 149-154. doi:10.1016/j.jpsychores.2017.06.008
68.	Rozanski A, Bavishi C, Kubzansky LD, Cohen R. Association of Optimism With Cardiovascular Events and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA Netw Open</i> . 2019;2(9):e1912200. Published 2019 Sep 4. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.12200
69.	Cohen R, Bavishi C, Rozanski A. Purpose in life and its relationship to all-cause mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. <i>Psychosom Med</i> . 2016; 78: 122–133. doi: 10.1097/PSY.0000000000000274
70.	Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б., и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. <i>Кардиология</i> 2004; 1: 48 – 54
71.	Погосова Н.В., Бойцов С.А., Оганов Р.Г., и соавт. Клинико-эпидемиологическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (КОМЕТА): первые результаты российского многоцентрового исследования. <i>Кардиология</i> . 2018;58(9):47-58. https://doi.org/10.18087/cardio.2018.9.10171
72.	Schultz WM, Kelli HM, Lisko JC, et al. Socioeconomic Status and Cardiovascular Outcomes: Challenges and Interventions. <i>Circulation</i> . 2018;137(20):2166-2178. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029652
73.	Khaing W, Vallibhakara SA, Attia J, et al. Effects of education and income on cardiovascular outcomes: A systematic review and metaanalysis. <i>Eur J Prev Cardiol</i> 2017;24:10321042. doi: 10.1177/2047487317705916

74.	Долгалев И.В., Иванова А.Ю., Карпов Р.С. Влияние уровня образования на риск общей и сердечно-сосудистой смертности по результатам 27-летнего проспективного когортного исследования. Профилактическая медицина. 2020;23(6):22-27. DOI: 10.17116/profmed20202306122
75.	Концевая А.В., Шальнова С.А., Баланова Ю.А. и др. Социально-экономические градиенты поведенческих факторов риска в Российской популяции (по результатам исследования ЭССЕ-РФ). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(4):59-67. doi:10.15829/1728-8800-2015-4-59-67
76.	Zhang Y.,Chen Ch., Pan X., et al. Associations of healthy lifestyle and socioeconomic status with mortality and incident cardiovascular disease: two prospective cohort studies. BMJ 2021;372:n604. doi: 10.1136/bmj.n604.
77.	Wilder ME, Zheng Z, Zeger SL et al. Relationship Between Social Determinants of Health and Antihypertensive Medication Adherence in a Medicaid Cohort. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2022;15(2):e008150. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.121.008150.
78.	Moledina A, Tang KL. Socioeconomic Status, Mortality, and Access to Cardiac Services After Acute Myocardial Infarction in Canada: A Systematic Review and Meta-analysis. CJC Open. 2021;3(7):950-964.doi: 10.1016/j.cjco.2021.02.006.
79.	Garland A, Jeon SH, Stepner M, et al. Effects of cardiovascular and cerebrovascular health events on work and earnings: a population-based retrospective cohort study. CMAJ. 2019;191(1):E3-E10. doi:10.1503/cmaj.181238
80.	Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А., и соавт. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(2):156-166. https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166 .
81.	Концевая А.В., Муканеева Д.К., Мырзаматова А. О., и соавт. Экономический ущерб факторов риска, обусловленный их вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(1):2396. doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2396.
82.	Feigin V.L., Brainin M., Norrving B. et al. What Is the Best Mix of Population-Wide and High-Risk Targeted Strategies of Primary Stroke and Cardiovascular Disease Prevention? J Am Heart Assoc. 2020;9:e014494. DOI: 10.1161/JAHA.119.014494
83.	Saving lives, spending less: the case for investing in noncommunicable diseases. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. https://www.who.int/publications/i/item/9789240041059
84.	McConnachie A, Walker A, Robertson M, et al. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. Eur Heart J. 2014;35(5):290-298. doi:10.1093/eurheartj/eh232
85.	Mistry H, Morris S, Dyer M, et al. Cost-effectiveness of a European preventive cardiology programme in primary care: a Markov modelling approach. BMJ Open. 2012;2(5):e001029. Published 2012 Oct 11. doi:10.1136/bmjopen-2012-001029
86.	De Smedt D, Kotseva K, De Bacquer D, et al. Cost-effectiveness of optimizing prevention in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE III health

	economics project. Eur Heart J. 2012;33(22):2865-2872. doi:10.1093/eurheartj/ehs210
87.	Сметнева Н.С., Погожева А.В., Васильев Ю.Л., и соавт. Роль оптимального питания в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 3. С. 114–124. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10035
88.	Rose G. Sick individuals and sick populations. Int J Epidemiol. 1985;14(1):32-38. doi:10.1093/ije/14.1.32
89.	Бойцов С.А., Драпкина О.М. Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечнососудистого риска в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтический архив. 2021; 93 (1): 4–6. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200543
90.	Chamnan P, Simmons RK, Khaw KT, Wareham NJ, Griffin SJ. Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study. BMJ. 2010;340:c1693. Published 2010 Apr 23. doi:10.1136/bmj.c1693
91.	Jørgensen T, Jacobsen RK, Toft U, Aadahl M, Glümer C, Pisinger C. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. BMJ. 2014;348:g3617. Published 2014 Jun 9. doi:10.1136/bmj.g3617
92.	Ebrahim S, Taylor F, Ward K, Beswick A, Burke M, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(1):CD001561. Published 2011 Jan 19. doi:10.1002/14651858.CD001561.pub3
93.	Kennedy O, Su F, Pears R, Walmsley E, Roderick P. Evaluating the effectiveness of the NHS Health Check programme in South England: a quasi-randomised controlled trial. BMJ Open. 2019;9(9):e029420. Published 2019 Sep 20. doi:10.1136/bmjopen-2019-029420
94.	Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. Cochrane Database Syst Rev. 2019;1(1):CD009009. Published 2019 Jan 31. doi:10.1002/14651858.CD009009.pub3
95.	Si S, Moss JR, Sullivan TR, Newton SS, Stocks NP. Effectiveness of general practice-based health checks: a systematic review and meta-analysis. Br J Gen Pract. 2014;64(618):e47-e53. doi:10.3399/bjgp14X676456
96.	Приказ МЗ РФ от 27 апреля 2021 года N 404н "Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения (с изменениями на 1 февраля 2022 года)".
97.	Patel R, Barnard S, Thompson K, et al. Evaluation of the uptake and delivery of the NHS Health Check programme in England, using primary care data from 9.5 million people: a cross-sectional study. BMJ Open. 2020;10(11):e042963. Published 2020 Nov 5. doi:10.1136/bmjopen-2020-042963
98.	Mehta S, Wells S, Grey C, et al. Initiation and maintenance of cardiovascular medications following cardiovascular risk assessment in a large primary care cohort: PREDICT CVD-16. Eur J Prev Cardiol. 2014;21(2):192-202. doi:10.1177/2047487312462150

99.	Dorresteijn JA, Visseren FL, Ridker PM, et al. Estimating treatment effects for individual patients based on the results of randomised clinical trials. <i>BMJ</i> . 2011;343:d5888. Published 2011 Oct 3. doi:10.1136/bmj.d5888
100.	Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. <i>Eur Heart J</i> 2003; 24(11): 987-1003
101.	Кухарчук В. В., Ежов М. В., Сергиенко И. В., и соавт. Кухарчук В. В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр //Атеросклероз и дислипидемии. 2020. №. 1. С. 7-40. https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/274/271
102.	Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. <i>Eur Heart J</i> . 2021; 42, 3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
103.	Приказ Министерства Здравоохранения РФ от 15 марта 2022 г. N 168н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми"
104.	Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, et al. Distribution of Estimated 10-Year Risk of Recurrent Vascular Events and Residual Risk in a Secondary Prevention Population. <i>Circulation</i> . 2016;134(19):1419-1429. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021314
105.	De Bacquer D, Ueda P, Reiner Z, et al. , EUROASPIRE IV and V National Coordinators. Prediction of recurrent event in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE Risk Model. <i>Eur J Prev Cardiol</i> 2020:[Online ahead of print].
106.	Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. <i>N Engl J Med</i> . 2017;377(14):1319-1330. doi:10.1056/NEJMoa1709118
107.	Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M., et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2019. 380(1): 11-22. doi: 10.1056/nejmoa1812792.
108.	Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. <i>N Engl J Med</i> . 2020;383(19):1838-1847. doi:10.1056/NEJMoa2021372
109.	Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. <i>N Engl J Med</i> . 2019;381(26):2497-2505. doi:10.1056/NEJMoa1912388
110.	Sattar N, Rawshani A, Franzén S, et al. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks. <i>Circulation</i> . 2019;139(19):2228-2237. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037885
111.	Kengne AP, Patel A, Marre M, et al. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. <i>Eur J Cardiovasc Prev Rehabil</i> . 2011;18(3):393-398. doi:10.1177/1741826710394270
112.	Cersosimo E, Johnson EL, Chovanes C, Skolnik N. Initiating therapy in patients newly diagnosed with type 2 diabetes: Combination therapy vs a stepwise approach. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2018;20(3):497-507. doi:10.1111/dom.13108
113.	Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, Hiort LC, Shu DH. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full

	basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial [published correction appears in <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2014 Jan;2(1):e3]. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2014;2(1):30-37. doi:10.1016/S2213-8587(13)70090-1
114.	Rawshani A., Sattar N., Franzén S., et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. <i>The Lancet.</i> 2018. 392(10146): 477-486. doi: 10.1016/s0140-6736(18)31506-x.
115.	Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. <i>Lancet.</i> 2013;382(9889):339-352. doi:10.1016/S0140-6736(13)60595-4
116.	Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. <i>Lancet.</i> 2010;375(9731):2073-2081. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5
117.	Kivimäki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. <i>Nat Rev Cardiol.</i> 2018;15(4):215-229. doi:10.1038/nrcardio.2017.18
118.	Higuera-Fresnillo S, Cabanas-Sánchez V, Lopez-Garcia E, et al. Physical Activity and Association Between Frailty and All-Cause and Cardiovascular Mortality in Older Adults: Population-Based Prospective Cohort Study. <i>J Am Geriatr Soc.</i> 2018;66(11):2097-2103. doi:10.1111/jgs.15542
119.	Rozanski A. Behavioral cardiology: current advances and future directions. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2014;64(1):100-110. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.047
120.	Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2014;63(8):747-762. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.070
121.	Singh M, Stewart R, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. <i>Eur Heart J.</i> 2014;35(26):1726-1731. doi:10.1093/eurheartj/ehu197
122.	Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, Charney DS, Murrough JW. Screening and Management of Depression in Patients With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2019;73(14):1827-1845. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.041
123.	Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, et al. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation [published correction appears in <i>Eur Heart J.</i> 2020 May 1;41(17):1696]. <i>Eur Heart J.</i> 2020;41(17):1687-1696. doi:10.1093/eurheartj/ehy913
124.	Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. <i>JAMA.</i> 2018;320(3):281-297. doi:10.1001/jama.2018.4242
125.	Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. <i>Heart.</i> 2012;98(3):177-184. doi:10.1136/heartjnl-2011-300747

126.	SCOT-HEART Investigators, Newby DE, Adamson PD, et al. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. <i>N Engl J Med.</i> 2018;379(10):924-933. doi:10.1056/NEJMoa1805971
127.	Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine [published correction appears in <i>J Am Soc Echocardiogr.</i> 2008 Apr;21(4):376]. <i>J Am Soc Echocardiogr.</i> 2008;21(2):93-190. doi:10.1016/j.echo.2007.11.011
128.	Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis [published correction appears in <i>JAMA.</i> 2013 Oct 23;310(16):1739]. <i>JAMA.</i> 2012;308(8):796-803. doi:10.1001/jama.2012.9630
129.	Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. <i>J Nucl Cardiol.</i> 2004;11(2):171-185. doi:10.1016/j.nuclcard.2003.12.004
130.	Albus C, Waller C, Fritzsche K, et al. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018 : Position paper of the German Cardiac Society. <i>Clin Res Cardiol.</i> 2019;108(11):1175-1196. doi:10.1007/s00392-019-01488-w
131.	Schnohr P, Marott JL, Kristensen TS, et al. Ranking of psychosocial and traditional risk factors by importance for coronary heart disease: the Copenhagen City Heart Study. <i>Eur Heart J.</i> 2015;36(22):1385-1393. doi:10.1093/eurheartj/ehv027
132.	Kim JM, Stewart R, Kang HJ, et al. Long-term cardiac outcomes of depression screening, diagnosis and treatment in patients with acute coronary syndrome: the DEPACS study. <i>Psychol Med.</i> 2021;51(6):964-974. doi:10.1017/S003329171900388X
133.	Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. <i>BMJ.</i> 2017;357:j2099. Published 2017 May 23. doi:10.1136/bmj.j2099
134.	Karmali KN, Persell SD, Perel P, Lloyd-Jones DM, Berendsen MA, Huffman MD. Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2017;3(3):CD006887. Published 2017 Mar 14. doi:10.1002/14651858.CD006887.pub4
135.	Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. <i>CMAJ.</i> 1995 May 1;152(9):1423-33.
136.	Zolnierok KB, Dimatteo MR. Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. <i>Med Care.</i> 2009;47(8):826-834. doi:10.1097/MLR.0b013e31819a5acc
137.	Riedl D, Schüßler G. The Influence of Doctor-Patient Communication on Health Outcomes: A Systematic Review. <i>Z Psychosom Med Psychother.</i> 2017;63(2):131-150. doi:10.13109/zptm.2017.63.2.131
138.	Świątoniowska-Lonc N, Polański J, Tański W, Jankowska-Polańska B. Impact of satisfaction with physician-patient communication on self-care and adherence in patients with hypertension: cross-sectional study. <i>BMC Health Serv Res.</i> 2020;20(1):1046. Published 2020 Nov 16. doi:10.1186/s12913-020-05912-0
139.	Spiegelhalter D, Pearson M, Short I. Visualizing uncertainty about the future. <i>Science.</i> 2011;333(6048):1393-1400. doi:10.1126/science.1191181

140.	Zipkin DA, Umscheid CA, Keating NL, et al. Evidence-based risk communication: a systematic review. <i>Ann Intern Med.</i> 2014;161(4):270-280. doi:10.7326/M14-0295
141.	Lie HC, Juvet LK, Street RL Jr, et al. Effects of Physicians' Information Giving on Patient Outcomes: a Systematic Review. <i>J Gen Intern Med.</i> 2022;37(3):651-663. doi:10.1007/s11606-021-07044-5
142.	Howick J, Moscrop A, Mebius A, et al. Effects of empathic and positive communication in healthcare consultations: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in <i>J R Soc Med.</i> 2018 Oct;111(10):383]. <i>J R Soc Med.</i> 2018;111(7):240-252. doi:10.1177/0141076818769477
143.	Mentrup S, Harris E, Gomersall T, Köpke S, Astin F. Patients' Experiences of Cardiovascular Health Education and Risk Communication: A Qualitative Synthesis. <i>Qual Health Res.</i> 2020;30(1):88-104. doi:10.1177/1049732319887949
144.	Rossello X, Dorresteijn JA, Janssen A, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). <i>Eur J Prev Cardiol.</i> 2019;26(14):1534-1544. doi:10.1177/2047487319846715
145.	Hoffmann M, Nilsson PM, Ahlner J, et al. Do patients or their physicians more accurately assess long-term risk associated with hypertension? A population-based study. <i>Scand J Prim Health Care.</i> 2020;38(2):166-175. doi:10.1080/02813432.2020.1753345
146.	Damman OC, Vonk SI, van den Haak MJ, van Hooijdonk CMJ, Timmermans DRM. The effects of infographics and several quantitative versus qualitative formats for cardiovascular disease risk, including heart age, on people's risk understanding. <i>Patient Educ Couns.</i> 2018;101(8):1410-1418. doi:10.1016/j.pec.2018.03.015
147.	Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, et al. Cardiovascular risk age: concepts and practicalities. <i>Heart.</i> 2012;98(12):941-946. doi:10.1136/heartjnl-2011-301478
148.	Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. <i>Eur Heart J.</i> 2010;31(19):2351-2358. doi:10.1093/eurheartj/ehq205
149.	US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Mangione CM, et al. Collaboration and Shared Decision-Making Between Patients and Clinicians in Preventive Health Care Decisions and US Preventive Services Task Force Recommendations. <i>JAMA.</i> 2022;327(12):1171-1176. doi:10.1001/jama.2022.3267
150.	Turkson-Ocran RN, Ogunwole SM, Hines AL, Peterson PN. Shared Decision Making in Cardiovascular Patient Care to Address Cardiovascular Disease Disparities. <i>J Am Heart Assoc.</i> 2021;10(20):e018183. doi:10.1161/JAHA.120.018183
151.	Stacey D, Légaré F, Lewis K, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2017;4(4):CD001431. Published 2017 Apr 12. doi:10.1002/14651858.CD001431.pub5
152.	Yen RW, Smith J, Engel J, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Patient Decision Aids for Socially Disadvantaged Populations: Update from the

	International Patient Decision Aid Standards (IDPAS). <i>Med Decis Making</i> . 2021;41(7):870-896. doi:10.1177/0272989X211020317
153.	Wändell PE, de Waard AM, Holzmann MJ, et al. Barriers and facilitators among health professionals in primary care to prevention of cardiometabolic diseases: A systematic review. <i>Fam Pract</i> . 2018;35(4):383-398. doi:10.1093/fampra/cmz137
154.	Astin F, Lucock M, Jennings CS. Heart and mind: behavioural cardiology demystified for the clinician. <i>Heart</i> . 2019;105(11):881-888. doi:10.1136/heartjnl-2016-310750
155.	Navar AM, Wang TY, Li S, et al. Patient-Perceived Versus Actual Risk of Cardiovascular Disease and Associated Willingness to Consider and Use Prevention Therapy. <i>Circ Cardiovasc Qual Outcomes</i> . 2021;14(1):e006548. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006548
156.	Lee WW, Choi KC, Yum RW, Yu DS, Chair SY. Effectiveness of motivational interviewing on lifestyle modification and health outcomes of clients at risk or diagnosed with cardiovascular diseases: A systematic review. <i>Int J Nurs Stud</i> . 2016;53:331-341. doi:10.1016/j.ijnurstu.2015.09.010
157.	Zulman DM, Haverfield MC, Shaw JG, et al. Practices to Foster Physician Presence and Connection With Patients in the Clinical Encounter [published correction appears in <i>JAMA</i> . 2020 Mar 17;323(11):1098]. <i>JAMA</i> . 2020;323(1):70-81. doi:10.1001/jama.2019.19003
158.	Miller WR, Rose GS. Toward a theory of motivational interviewing. <i>Am Psychol</i> . 2009;64(6):527-537. doi:10.1037/a0016830
159.	Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. <i>Implement Sci</i> . 2011;6:42. Published 2011 Apr 23. doi:10.1186/1748-5908-6-42
160.	Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. <i>Eur J Prev Cardiol</i> . 2020 Mar 30:2047487320913379. doi:10.1177/2047487320913379. Epub ahead of print. PMID: 32223332.
161.	Duffy EY, Ashen D, Blumenthal RS, et al. Communication approaches to enhance patient motivation and adherence in cardiovascular disease prevention. <i>Clin Cardiol</i> . 2021;44(9):1199-1207. doi:10.1002/clc.23555
162.	Martin SS, Sperling LS, Blaha MJ, et al. Clinician-patient risk discussion for atherosclerotic cardiovascular disease prevention: importance to implementation of the 2013 ACC/AHA Guidelines. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2015;65(13):1361-1368. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.043
163.	Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. <i>Br J Gen Pract</i> . 2005;55(513):305-312.
164.	Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. <i>Circulation</i> . 2010;122(4):406-441. doi:10.1161/CIR.0b013e3181e8edf1
165.	Balady GJ, Williams MA, Ades PA, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on

	Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. <i>Circulation</i> . 2007;115(20):2675-2682. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.180945
166.	Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. <i>Eur J Cardiovasc Prev Rehabil</i> . 2010;17(1):1-17. doi:10.1097/HJR.0b013e3283313592
167.	Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). <i>Eur Heart J</i> . 2016;37(29):2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
168.	Auer R, Gaume J, Rodondi N, Cornuz J, Ghali WA. Efficacy of in-hospital multidimensional interventions of secondary prevention after acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. <i>Circulation</i> . 2008;117(24):3109-3117. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.748095
169.	Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Eur J Prev Cardiol</i> . 2013;20(4):620-640. doi:10.1177/2047487312462824
170.	Hazelton G, Williams JW, Wakefield J, Perlman A, Kraus WE, Wolever RQ. Psychosocial benefits of cardiac rehabilitation among women compared with men. <i>J Cardiopulm Rehabil Prev</i> . 2014;34(1):21-28. doi:10.1097/HCR.0000000000000034
171.	Burell G, Granlund B. Women's hearts need special treatment. <i>Int J Behav Med</i> . 2002;9(3):228-242. doi:10.1207/s15327558ijbm0903_05
172.	World Health Organization - Noncommunicable diseases country profiles 2018, https://www.who.int/publications/i/item/ncd-country-profiles-2018 , Последнее обращение: 07.10.2021
173.	GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [published correction appears in <i>Lancet</i> . 2019 Jan 12;393(10167):132] [published correction appears in <i>Lancet</i> . 2019 Jun 22;393(10190):e44]. <i>Lancet</i> . 2018;392(10159):1923-1994. doi:10.1016/S0140-6736(18)32225-6
174.	WHO report on the global tobacco epidemic 2021: addressing new and emerging products. 27 July 2021, World Health Organization, Geneva, Switzerland
175.	Федеральные статистические наблюдения по социально-демографическим проблемам. Итоги Выборочного наблюдения состояния здоровья населения в 2019, 2020, 2021гг., Федеральная служба государственной статистики. https://rosstat.gov.ru/itog_inspect

176.	Самородская ИВ, Бойцов СА. Повторный инфаркт миокарда: оценка, риски, профилактика. Российский кардиологический журнал 2017; 6(146): 139-145. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-139-145
177.	Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2004;43(10):1731-1737. doi:10.1016/j.jacc.2003.12.047
178.	Banks, E., Joshy, G., Korda, R.J., et al. Tobacco smoking and risk of 36 cardiovascular disease subtypes: fatal and non-fatal outcomes in a large prospective Australian study. <i>BMC Med</i> 17, 128 (2019). https://doi.org/10.1186/s12916-019-1351-4
179.	Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. <i>Кардиоваскулярная терапия и профилактика</i> , 2005, 4, 1: 4-9
180.	Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> 2014;34(3):509-515. doi:10.1161/ATVBAHA.113.300156
181.	Papathanasiou G., Mamali A., Papafloratos S., et al. Effects of smoking on cardiovascular function: the role of nicotine and carbon monoxide. <i>Health Sci J.</i> (2014) 8:274–90., Available online at: https://www.hsj.gr/abstract/effects-of-smoking-on-cardiovascular-function-the-role-of-nicotine-and-carbon-monoxide-2732.html
182.	Hahad O, Arnold N, Prochaska JH, et al. Cigarette Smoking Is Related to Endothelial Dysfunction of Resistance, but Not Conduit Arteries in the General Population-Results From the Gutenberg Health Study. <i>Front Cardiovasc Med.</i> 2021;8:674622. Published 2021 May 19. doi:10.3389/fcvm.2021.674622
183.	Middlekauff HR. Cardiovascular impact of electronic-cigarette use. <i>Trends Cardiovasc Med.</i> 2020 Apr;30(3):133-140. doi: 10.1016/j.tcm.2019.04.006. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31072697
184.	Barua RS, Ambrose JA. Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i> 2013;33:1460-67. 10.1161/ATVBAHA.112.300154
185.	Levin MG, Klarin D, Assimes TL, et al. Genetics of Smoking and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: A Mendelian Randomization Study. <i>JAMA Netw Open.</i> 2021;4(1):e2034461. Published 2021 Jan 4. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.34461
186.	Hackshaw Allan, Morris Joan K, Boniface Sadie, Tang Jin-Ling, Milenković Dušan. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports <i>BMJ</i> 2018 и :j5855, 360
187.	Lubin JH, Couper D, Lutsey PL, et al. Risk of cardiovascular disease from cumulative cigarette use and the impact of smoking intensity. <i>Epidemiology</i> 2016;27:395-404. 10.1097/EDE.0000000000000437
188.	Frey PF, Ganz P, Hsue PY, et al. The exposure-dependent effects of aged secondhand smoke on endothelial function. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2012;59:1908-13. 10.1016/j.jacc.2012.02.025
189.	Oono IP, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and stroke. <i>J Public Health (Oxf)</i> 2011;33:496-502. 10.1093/pubmed/fdr025

190.	Alzahrani T, Pena I, Temesgen N, et al. Association between electronic cigarette use and myocardial infarction. <i>Am J Prev Med</i> 2018;55(4):455–61
191.	Middlekauff HR, Gornbein J. Association of electronic cigarette use with myocardial infarction: persistent uncertainty. <i>Am J Prev Med</i> 2019;56(1):159–60
192.	Taylor, D.H. Jr; Hasselblad, V.; Henley, S.J.; Thun, M.J.; Sloan, F.A. Benefits of smoking cessation for longevity. <i>Am. J. Public Health</i> 2002, 92, 990-996
193.	Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. <i>JAMA</i> 2003;290:86_97
194.	Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al, Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. <i>Ann Intern Med</i> 2005;142:233_239
195.	Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT, et al. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. <i>Circulation</i> . 2005, Aug 9;112(6):924-34. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.503995. PMID: 16087812
196.	Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2004;1:CD003041
197.	Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. <i>Circulation</i> 2010;121:750–758
198.	Balfour D., Benowitz N., Fagerstrom K., et al. Diagnosis and treatment of nicotine dependence with emphasis on nicotine replacement therapy. A status report. <i>European Heart Journal</i> (2000) 21, 438–445
199.	Hu Y, Zong G, Liu G, et al. Smoking Cessation, Weight Change, Type 2 Diabetes, and Mortality. <i>N Engl J Med</i> 2018;379:623_632
200.	Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, et al. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2018;5:CD000146
201.	Lindson N, Chepkin SC, Ye W, et al. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2019;4:CD013308
202.	Woolf KJ, Zabad MN, Post JM, et al. Effect of nicotine replacement therapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. <i>Am J Cardiol</i> 2012;110:968_970
203.	Suissa K, Lariviere J, Eisenberg MJ, et al. . Efficacy and Safety of Smoking Cessation Interventions in Patients With Cardiovascular Disease: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials., <i>Circ Cardiovasc Qual Outcomes</i> 2017;10:e002458
204.	Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2016;2016(5):CD006103. Published 2016 May 9. doi:10.1002/14651858.CD006103.pub7
205.	Приказ Минздрава РФ от 26.10.2017 N869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения», Приказ Минздрава от 26 февраля 2021г. №140н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по прекращению потребления табака или никотинсодержащей продукции, лечению табачной (никотиновой) зависимости, последствий потребления табака или

	никотинсодержащей продукции. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_379416/
206.	Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М., и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235
207.	Borland, R., Yong, H. H., O'Connor, R. J., Hyland, A., & Thompson, M. E. (2010). The reliability and predictive validity of the Heaviness of Smoking Index and its two components: findings from the International Tobacco Control Four Country study., <i>Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco</i> , 12 Suppl(Suppl 1), S45–S50. https://doi.org/10.1093/ntr/ntq038
208.	Гамбарян М.Г., Драпкина О.М. Алгоритмы оказания помощи курящим в системе здравоохранения. «Позвольте спросить: Вы курите?» // Профилактическая медицина.— 2019.— 22, 3.- 57-72
209.	West R, Raw M, McNeill A, et al. (2015). Health-care interventions to promote and assist tobacco cessation: A review of efficacy, effectiveness and affordability for use in national guideline development. <i>Addiction</i> . 110. 10.1111/add.12998
210.	Lancaster T, Stead LF, Individual behavioural counselling for smoking cessation (Review) <i>The Cochrane Library</i> 2008, Issue 4
211.	Wang MP, Suen YN, Li WH, et al. Intervention With Brief Cessation Advice Plus Active Referral for Proactively Recruited Community Smokers:, A Pragmatic Cluster Randomized Clinical Trial <i>JAMA Intern Med</i> . 2017 Dec 1;177(12):1790-1797. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.5793
212.	Stead LF, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2012 Oct 17; 10.1002/14651858.CD008286.pub2., 10:CD008286
213.	Stead LF, Koilpillai P, Lancaster T. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. <i>Database Syst Rev</i> . 2015 Oct 12; 10.1002/14651858.CD009670.pub3., (10):CD009670
214.	Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, et al. Nicotinereceptor partial agonists for smoking cessation. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2016:CD006103
215.	Stead LF, Perera RC, Mant D, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. <i>Cochrane Database Systematic Review</i> 2012, Issue 4. Art.No.: CD000146. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub4
216.	Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2013, Issue 5. Art. No.:CD009329. DOI: 10.1002/14651858.CD009329.pub2
217.	Benowitz NL, Pipe A, West R, et al. Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Intern Med</i> 2018;178:622_631
218.	Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2012;(4):CD006103. Published 2012 Apr 18. doi:10.1002/14651858.CD006103.pub6
219.	Karnieg T, Wang X. Cytisine for smoking cessation. <i>CMAJ</i> 2018; 190:E596
220.	Hajek P, McRobbie H, Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. <i>Thorax</i> 2013; 68:1037

221.	Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. <i>N Engl J Med</i> 2019;380:629_637
222.	Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2020;10:CD010216
223.	Kavousi M, Pisinger C, Barthelemy JC, et al. Electronic cigarettes and health with special focus on cardiovascular effects: position paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). <i>Eur J Prev Cardiol</i> 2020:2047487320941993
224.	Willisa T. A., Paganoa I., Williamsb R.J., Tamc E.K. E-cigarette use and respiratory disorder in an adult sample. <i>Drug and Alcohol Dependence</i> Volume 194, 1 January 2019, Pages 363-370 https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.10.004
225.	European Heart Network. Electronic cigarettes and cardiovascular disease _ an update from the European Heart Network http://www.ehnheart.org/component/attachments/attachments.html?task=attachment&id=3093 (21 July 2020)
226.	Гамбарян М.Г., Калинина А.М., Попович М.В., соавт. Вся правда об электронных сигаретах: Российская реальность. Часть II. Потребление электронных сигарет в России: связь с демографическими факторами, рекламой и продвижением, курением табака и попытками бросить курить. // Профилактическая медицина.— 2019.— 22, 6.- 14-27, DOI 10.17116/profmed20192206214
227.	Федеральный закон "Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма, последствий потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции" от 23.02.2013 б.м.: Специализированный правовой сайт Консультант Плюс, http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142515/
228.	Федеральный закон от 31.07.2020г № 303-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросу охраны здоровья граждан от последствий потребления никотинсодержащей продукции. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_358791/
229.	Распоряжение Правительства РФ от 30.04.2021 N 1151-р <Об утверждении плана мероприятий по реализации Концепции осуществления государственной политики противодействия потреблению табака и иной никотинсодержащей продукции в Российской Федерации, на период до 2035 года и дальнейшую перспективу> Специализированный правовой сайт Консультант Плюс http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_383623/
230.	Barone-Adesi F, Gasparrini A, Vizzini L, Merletti F, Richiardi L (2011) Effects of Italian Smoking Regulation on Rates of Hospital Admission for Acute Coronary Events: A Country-Wide Study. <i>PLOS ONE</i> 6(3): e17419
231.	Meyers DG, Neuberger JS, He J (2009) Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. <i>J Am Coll Cardiol</i> 54: 1249–1255
232.	Cox B, Vangronsveld J, Nawrot TS. Impact of stepwise introduction of smoke-free legislation on population rates of acute myocardial infarction deaths in Flanders, Belgium. <i>Heart</i> . 2014 Sep 15;100(18):1430-5. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305613

233.	Гамбарян М.Г., Драпкина О.М. Эффективность реализации антитабачных законодательных мер в отношении распространенности курения в 10 субъектах Российской Федерации с 2013 по 2018 г // Профилактическая медицина.— 2021.— 24, 2.- 44-51
234.	Гамбарян М.Г., Концевая А.В., Агишина Т.А., Драпкина О.М. Оценка эффективности законодательных мер по борьбе с табаком в отношении снижения госпитальной заболеваемости стенокардией и инфарктом миокарда в Российской Федерации и ее 10 субъектах //, Кардиоваскулярная терапия и профилактика.— 2021.— 20, 6.- 14-23
235.	Gambaryan M., Reeves A., Deev A., et al. Effects of tobacco control police on cardiovascular morbidity and mortality in Russia //, European Journal of Public Health.— 2018.— 28, S2.- 14-16
236.	Федеральный закон от 01.03.2020 № 47-ФЗ "О внесении изменений в Федеральный закон "О качестве и безопасности пищевых продуктов"
237.	Статья 37 Федерального закона "Об образовании в Российской Федерации" РФ
238.	Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 утверждены руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека - Главным государственным санитарным врачом РФ 22.07.2021. «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации»
239.	Eilat-Adar S, Sinai T, Yosefy C, Henkin Y. Nutritional recommendations for cardiovascular disease prevention. <i>Nutrients</i> 2013;5:3646 3683
240.	European Heart Network. Transforming European food and drink policies for cardiovascular health. http://www.ehnheart.org/publications-and-papers/publications/1093:transforming-european-food-and-drinks-policies-for-cardiovascular-health.html (21 July 2020)
241.	Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. <i>Am J Clin Nutr</i> 2010;92:1189 1196
242.	Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. <i>N Engl J Med.</i> 2018;378(25):e34. doi:10.1056/NEJMoa1800389
243.	Mensink RP. Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246104/9789241565349-eng.pdf?sequence=1 (21 July 2020)
244.	Guasch-Ferre M, Satija A, Blondin SA, et al. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Red Meat Consumption in Comparison With Various Comparison Diets on Cardiovascular Risk Factors. <i>Circulation</i> 2019;139:1828 1845
245.	Chen M, Li Y, Sun Q, et al. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. <i>Am J Clin Nutr</i> 2016;104:1209 1217
246.	Li Y, Hruby A, Bernstein AM, et al. Saturated Fats Compared With Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2015;66:1538 1548
247.	Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association [published

	correction appears in <i>Circulation</i> . 2017 Sep 5;136(10):e195]. <i>Circulation</i> . 2017;136(3):e1-e23. doi:10.1161/CIR.0000000000000510
248.	He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt Reduction to Prevent Hypertension and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2020;75:632-647
249.	Willett W, Rockstrom J, Loken B, et al. Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. <i>Lancet</i> 2019;393:447-492
250.	World Health Organization. A healthy diet sustainably produced. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/278948/WHO-NMH-NHD-18.12-eng.pdf?ua=1 (21 July 2020)
251.	Zeraatkar D, Johnston BC, Bartoszko J, et al. Effect of Lower Versus Higher Red Meat Intake on Cardiometabolic and Cancer Outcomes: A Systematic Review of Randomized Trials. <i>Ann Intern Med</i> 2019;171:721-731
252.	Zhong VW, Van Horn L, Greenland P, et al. Associations of Processed Meat, Unprocessed Red Meat, Poultry, or Fish Intake With Incident Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality. <i>JAMA Intern Med</i> 2020;180:503-512
253.	Zheng J, Huang T, Yu Y, Hu X, Yang B, Li D. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. <i>Public Health Nutr</i> 2012;15:725-737
254.	Mullee A, Romaguera D, Pearson-Stuttard J, et al. Association Between Soft Drink Consumption and Mortality in 10 European Countries. <i>JAMA Intern Med</i> 2019;179:1479-1490
255.	World Health Organization. Guideline: sugars intake for adults and children. https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028 (21 July 2020)
256.	Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, et al, Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. <i>Lancet</i> 2018;391:1513-1523
257.	Millwood IY, Walters RG, Mei XW, et al, China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. <i>Lancet</i> 2019;393:1831-1842
258.	Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, et al., InterAct Consortium. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. <i>BMJ</i> 2014;349:g4164
259.	Sundfor TM, Svendsen M, Heggen E, et al. BMI modifies the effect of dietary fat on atherogenic lipids: a randomized clinical trial. <i>Am J Clin Nutr</i> 2019;110:832-841
260.	Downs Shauna M, Thow Anne Marie & Leedera Stephen R. The effectiveness of policies for reducing dietary trans fat: a systematic review of the evidence. <i>Systematic reviews Bull World Health Organ</i> 2013; 91: 262–269H doi:10.2471/BLT.12.111468. http://www.who.int/bulletin/volumes/91/4/12-111468.pdf?ua=1
261.	Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, et al. Trans fatty acids and cardiovascular disease. <i>N Engl J Med</i> 2006;354:1601-1613
262.	Livingstone KM, Celis-Morales C, Navas-Carretero S et al. Effect of an Internet-based, personalized nutrition randomized trial on dietary changes associated

	with the Mediterranean diet: the Food 4 Me Study Am J Clin Nutr August 1 2016; 104 288-297
263.	Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. Adv Nutr 2014;5(3):330S-6S. doi: 10.3945/an.113.005389. Print 2014 May
264.	Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med 2001;344:3 10
265.	Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, et al., PURE, EPIDREAM and ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. Lancet 2016;388:465 475
266.	Cappuccio FP, Campbell NR. Population Dietary Salt Reduction and the Risk of Cardiovascular Disease: A Commentary on Recent Evidence. J Clin Hypertens (Greenwich) 2017;19:4 5
267.	He FJ, Ma Y, Campbell NRC, et al. Formulas to Estimate Dietary Sodium Intake From Spot Urine Alter Sodium-Mortality Relationship. Hypertension 2019;74:572 580
268.	Huang L, Trieu K, Yoshimura S, et al. Effect of dose and duration of reduction in dietary sodium on blood pressure levels: systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ 2020;368:m315-m315
269.	Yin X, Liu H, Webster J, et al. Availability, formulation, labeling, and price of low-sodium salt worldwide: environmental scan. JMIR Public Health Surveill 2021;7(7):e27423-e27423
270.	Neal B, Wu Y, Feng X, et al. Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death. N Engl J Med. 2021 Sep 16;385(12):1067-1077. doi: 10.1056/NEJMoa2105675
271.	Мартинчик А.Н., Батулин А.К., Кешабянц Э.Э., и соавт. Анализ фактического питания детей и подростков России в возрасте от 3 до 19 лет. Вопр. питания. 2017. Т. 86. № 4. С. 50-60. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00059
272.	Rippe J M, Angelopoulos T J. Added sugars and risk factors for obesity, diabetes and heart disease. International Journal of Obesity 2016;40:22-27 doi:10.1038/ijo.2016.10
273.	Oyebode O, Gordon-Dseagu V, Crowe FL, et al. Fruit and vegetable intake and mortality from ischemic heart disease: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Heart study. 1235-1243. First published online: 18 January 2011. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq465
274.	Wang X, Ouyang Y, Liu J, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. BMJ 2014;349:g4490
275.	He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. Lancet 2006;367:320 326
276.	Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. J Nutr 2006;136:2588 2593

277.	Luo C, Zhang Y, Ding Y, et al. Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. <i>Am J Clin Nutr</i> 2014;100:256-269
278.	Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. <i>Am J Clin Nutr</i> 2014;100:278-288
279.	Тутельян ВА, Вялков АИ, Разумов АН и соавт. Научные основы здорового питания; 2010; М.; Издательский дом «Панорама»; 816 с. ISBN 978-5-86472-224-4
280.	Тутельян ВА, Самсонов МА, Каганов БС, Шарафетдинов ХЗ. Картотека блюд диетического (лечебного и профилактического) питания оптимизированного состава 2008; М.; 448с
281.	AbuMweis SS, Jew S, Ames NP. β -glucan from barley and its lipid-lowering capacity: a meta-analysis of randomized, controlled trials. <i>Eur J Clin Nutr</i> . 2010;64(12):1472-1480. doi:10.1038/ejcn.2010.178
282.	Wolever TM, Tosh SM, Gibbs AL, et al. Physicochemical properties of oat beta-glucan influence its ability to reduce serum LDL cholesterol in humans: a randomized clinical trial. <i>Am J Clin Nutr</i> 2010; 92:723–732
283.	Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. <i>BMJ</i> 2013;347:f6879.
284.	Zhang Z, Xu G, Liu D, et al. Dietary fiber consumption and risk of stroke. <i>Eur J Epidemiol</i> 2013;28:1191-1200
285.	Giacco R, Costabile G, Della Pepa G, et al. A whole-grain cereal-based diet lowers postprandial plasma insulin and triglyceride levels in individuals with metabolic syndrome. <i>Nutr Metab Cardiovasc Dis</i> 2014;24:837-844
286.	Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, et al. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. <i>BMJ</i> 2013;346:f1378
287.	Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al, VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. <i>N Engl J Med</i> 2019;380:33-44
288.	Huang T, Afzal S, Yu C, et al, China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Vitamin D and cause-specific vascular disease and mortality: a Mendelian randomisation study involving 99,012 Chinese and 106,911 European adults. <i>BMC Med</i> 2019;17:160
289.	Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. <i>BMJ</i> 2014;348:g1903
290.	Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. <i>JAMA</i> 2012;308:1024-1033
291.	Aung T, Halsey J, Kromhout D, et al, Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77917 Individuals. <i>JAMA Cardiol</i> 2018;3:225-234

292.	Hu Y, Hu FB, Manson JE. Marine Omega-3 Supplementation and Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials Involving 127 477 Participants. <i>J Am Heart Assoc</i> 2019;8:e013543
293.	Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. . Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> 2020;324:2268-2280
294.	Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, et al. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. <i>Eur Heart J.</i> 2015;36(2):83-93b. doi:10.1093/eurheartj/ehu458
295.	Lelieveld J, Pozzer A, Poschl U, et al. Loss of life expectancy from air pollution compared to other risk factors: a worldwide perspective. <i>Cardiovasc Res</i> 2020;116:1910-1917
296.	Liu C, Chen R, Sera F, et al. . Ambient Particulate Air Pollution and Daily Mortality in 652 Cities. <i>N Engl J Med</i> 2019;381:705-715
297.	Tverdal A, Selmer R, Cohen JM, Thelle DS. Coffee consumption and mortality from cardiovascular diseases and total mortality: Does the brewing method matter? <i>Eur J Prev Cardiol</i> 2020;27:1986-1993
298.	Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, et al. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. <i>BMJ</i> 2017;359:j5024
299.	Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. <i>Circulation.</i> 1983;67(5):968-977)
300.	Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of All-Cause Mortality With Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA.</i> 2013;309(1):71–82. doi:10.1001/jama.2012.113905
301.	Xue R, Li Q, Geng Y, Wang H, et al. Abdominal obesity and risk of CVD: a dose-response meta-analysis of thirty-one prospective studies. <i>Br J Nutr.</i> 2021;126(9):1420-1430. doi:10.1017/S0007114521000064
302.	Dai H, Alsafhe TA, Chalghaf N, et al. The global burden of disease attributable to high body mass index in 195 countries and territories, 1990-2017: An analysis of the Global Burden of Disease Study. <i>PLoS Med.</i> 2020;17(7):e1003198
303.	О состоянии здорового питания в Российской Федерации: Доклад.—М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020.—118 с
304.	Стародубова А.В., Стародубов В.И. Тенденции, возрастные и региональные особенности заболеваемости ожирением населения Российской Федерации в 1992—2012 гг.. <i>Профилактическая медицина.</i> 2017;20(6):32-40. https://doi.org/10.17116/profmed201720632-40
305.	Муромцева ГА, Концевая АВ, Константинов ВВ и соавт. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕРФ. <i>Кардиоваскулярная терапия и профилактика</i> 2014; 13 (6): 4-11
306.	Баланова ЮА, Концевая АВ, Шальнова СА. и соавт. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. <i>Профилактическая медицина</i> 2014; 17; 5: 42-53

307.	Чазова ИЕ, Ощепкова ЕВ. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе. Вестник Росздравнадзора 2015; 5: 7-10. 169
308.	Драпкина О. М., Самородская И. В., Старинская М. А., и соавт. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. Коллективная монография. М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России; ООО "Силиция-Полиграф". 2021. — с. 174 https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/01/e-monography_obesity.pdf
309.	Погосова НВ, Оганов РГ, Бойцов СА, и соавт. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни в России и Европе: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV. Кардиология 2015; 55 (12): 99-107
310.	Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А., и соавт. Эффективность первичной профилактики заболеваний, обусловленных атеросклерозом, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском в России и других странах Европы (часть 1). Кардиология. 2017;57(15):333-344. https://doi.org/10.18087/cardio.2411
311.	Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet. 2009;373(9669):1083-1096. doi:10.1016/S0140-6736(09)60318-4
312.	Шальнова СА, Деев АД, Капустина АВ и соавт. Масса тела и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин среди российского населения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13(1): 44-48
313.	Niedziela J, Hudzik B, Niedziela N, et al. The obesity paradox in acute coronary syndrome: a meta-analysis. Eur J Epidemiol. 2014;29(11):801-812. doi:10.1007/s10654-014-9961-9
314.	Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of body weight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. Lancet 2006; 368: 666–678
315.	Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. J Am Coll Cardiol 2009;53:1925–1932
316.	Bucholz EM, Rathore SS, Reid KJ, et al. Body mass index and mortality in acute myocardial infarction patients. Am J Med 2012; 125: 796–803
317.	Angerås O, Albertsson P, Karason K, et al. Evidence for obesity paradox in patients with acute coronary syndromes: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. Eur Heart J 2013; 34
318.	Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, et al. Body mass index and mortality in heart failure: a metaanalysis. Am Heart J 2008; 156: 13–22
319.	Carnethon MR, De Chavez PJ, Biggs ML, et al. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. JAMA 2012; 308: 581–590
320.	Doehner W, Erdmann E, Cairns R, et al. Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes and cardiovascular co-morbidity: an analysis of the PROactive study population. Int J Cardiol 2012; 162: 20–26
321.	Jackson CL, Yeh HC, Szklo M, et al. Body-mass index and all-cause mortality in US adults with and without diabetes. J Gen Intern Med 2014; 29: 25–33

322.	Миклишанская С.В., Мазур Н.А., Соломасова Л.В., Чигинева В.В. «Парадокс ожирения» и степень его доказанности. Терапевтический архив. 2020; 92 (4): 84–90. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000421
323.	Шальнова СА, Деев АД, Карамнова НС. Гендерные особенности связи образовательного статуса и характеристик массы тела по данным обследования национальной представительной выборки. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(7): 17-24
324.	Malden D, Lacey B, Emberson J, et al. Body Fat Distribution and Systolic Blood Pressure in 10,000 Adults with Whole-Body Imaging: UK Biobank and Oxford BioBank. Obesity (Silver Spring). 2019;27(7):1200-1206. doi:10.1002/oby.22509
325.	Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. Circ Res 2015;116:991–1006
326.	Neter JE, Stam BE, Kok FJ, et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension 2003;42:878–884
327.	Rotar O, Boyarinova M, Orlov A, et al. Metabolically healthy obese and metabolically unhealthy non-obese phenotypes in a Russian population. Eur J Epidemiol. 2017;32(3):251-254. doi:10.1007/s10654-016-0221-z
328.	Puzianowska-Kuznicka M, Kuryłowicz A, Walkiewicz D, et al. Obesity Paradox in Caucasian Seniors: Results of the PolSenior Study. J Nutr Health Aging. 2019;23(9):796-804. doi:10.1007/s12603-019-1257-z Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. Endocr Rev. 2020;41(3):bnaa004. doi:10.1210/endrev/bnaa004
329.	Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society [published correction appears in Circulation. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S139-40]. Circulation. 2014;129(25 Suppl 2):S102-S138. doi:10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee
330.	Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и соавт. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). Ожирение и метаболизм. 2018;15(1):53-70. https://doi.org/10.14341/omet2018153-70
331.	Петухов АБ, Никитюк ДБ, Сергеев ВН. Медицинская антропология: анализ и перспективы развития в клинической практике. Медпрактика. М. Москва. 2015
332.	Mechanick J.I., Youdim A., Jones D.B., et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update: Cosponsored by american association of clinical endocrinologists, The obesity society, and american society for metabolic & bariatric surgery // Obesity.-2013.-N21(S1)/-P.S1-S27. https://doi.org/10.1002/oby.20461
333.	Garvey W.T., Mechanick J.I., Brett E.M., et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity // Endocr. Pract.-2016.-N22(S3).-P.1-203. https://doi.org/10.4158/ep161365.gl
334.	Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM, et al. Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: a meta-analysis. Obesity 2008; 16: 442–450

335.	Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. <i>N Engl J Med</i> 2010; 363: 2211– 2219
336.	Kane JA, Mehmood T, Munir I, et al. Cardiovascular Risk Reduction Associated with Pharmacological Weight Loss: A Meta-Analysis. <i>Int J Clin Res Trials</i> . 2019;4(1):131. doi: 10.15344/2456-8007/2019/131. Epub 2019 Jan 21. PMID: 31058246; PMCID: PMC6497407
337.	Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. <i>J Acad Nutr Diet</i> . 2015 Sep;115(9):1447-63. doi: 10.1016/j.jand.2015.02.031. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25935570
338.	Laura Chiavaroli, Stephanie K. Nishi, Tauseef A., et al . Sievenpiper, Portfolio Dietary Pattern and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Trials, <i>Progress in Cardiovascular Diseases</i> , Volume 61, Issue 1, 2018, Pages 43-53, ISSN 0033-0620, https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.05.004
339.	Barbaresko J, Rienks J, Nöthlings U. Lifestyle Indices and Cardiovascular Disease Risk: A Meta-analysis. <i>Am J Prev Med</i> . 2018 Oct;55(4):555-564. doi: 10.1016/j.amepre.2018.04.046. PMID: 30241617
340.	Chang SH, Stoll CR, Song J, et al. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. <i>JAMA Surg</i> . 2014;149(3):275-287. doi:10.1001/jamasurg.2013.3654
341.	Park, C.H., Nam, S.J., Choi, H.S. et al. Comparative Efficacy of Bariatric Surgery in the Treatment of Morbid Obesity and Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>OBES SURG</i> 29, 2180–2190 (2019). https://doi.org/10.1007/s11695-019-03831-6
342.	Neda Haghighat, Asma Kazemi, Omid Asbaghi, et al. Long-term effect of bariatric surgery on body composition in patients with morbid obesity: A systematic review and meta-analysis, <i>Clinical Nutrition</i> , Volume 40, Issue 4, 2021, Pages 1755-1766, ISSN 0261-5614, https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.10.001
343.	World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 1997, Geneva:WHO http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en
344.	Cefalu W.T., Bray G.A., Home P.D., et al. Advances in the Science, Treatment, and Prevention of the Disease of Obesity: Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum // <i>Diabetes Care</i> .-2015.-N38(8).-P.1567-1582. https://doi.org/10.2337/dc15-1081
345.	Hasan B, Nayfeh T, Alzuabi M, et al. Weight Loss and Serum Lipids in Overweight and Obese Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2020;105(12):dgaa673. doi:10.1210/clinem/dgaa673
346.	Bacon SL, Sherwood A, Hinderliter A, Blumenthal JA. Effects of exercise, diet and weight loss on high blood pressure. <i>Sports Med</i> . 2004;34(5):307-16. doi: 10.2165/00007256-200434050-00003. PMID: 15107009
347.	Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G, et al. A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Eur J Epidemiol</i> . 2018;33(2):157-170. doi:10.1007/s10654-017-0352-x

348.	Kritchevsky SB, Beavers KM, Miller ME, et al. Intentional weight loss and all-cause mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. PLoS One. 2015;10(3):e0121993. Published 2015 Mar 20. doi:10.1371/journal.pone.0121993
349.	Singh N, Stewart RAH, Benatar JR. Intensity and duration of lifestyle interventions for long-term weight loss and association with mortality: a meta-analysis of randomised trials. BMJ Open. 2019;9(8):e029966. Published 2019 Aug 18. doi:10.1136/bmjopen-2019-029966
350.	Rose G. The strategy of preventive medicine/ Oxford: Oxford University Press 1992
351.	Pate RR. Physical Activity and Public Health. JAMA. 1995;273(5):402. doi: 10.1001/jama.1995.03520290054029
352.	Warburton DER. Health benefits of physical activity: the evidence. Can. Med. Assoc. J. 2006;174(6):801-809. doi: 10.1503/cmaj.051351
353.	Beccuti G, Pannain S. Sleep and obesity. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2011;14(4):402-412. doi:10.1097/MCO.0b013e3283479109
354.	Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering, et al, ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), European Heart Journal, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339
355.	Rucker D, Padwal R, Li SK, et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. BMJ. 2007;335(7631):1194-1199
356.	Avenell A, Broom J, Brown TJ, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. 2004. In: NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2003-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62231
357.	Клинические рекомендации по бариатрической и метаболической хирургии. Российское общество хирургов. Общество баритрических хирургов. Москва, 2014
358.	Kofman MD, Lent MR, Swencionis C. Maladaptive Eating Patterns, Quality of Life, and Weight Outcomes Following Gastric Bypass: Results of an Internet Survey. Obesity. 2010;18(10):1938-1943. https://doi.org/10.1038/oby.2010.27
359.	Odom J, Zalesin KC, Washington TL, et al. Behavioral Predictors of Weight Regain after Bariatric Surgery. Obes. Surg. 2009;20(3):349-356. https://doi.org/10.1007/s11695-009-9895-6
360.	Colles SL, Dixon JB, O'Brien PE. Grazing and Loss of Control Related to Eating: Two High-risk Factors Following Bariatric Surgery. Obesity. 2008;16(3):615-622. https://doi.org/10.1038/oby.2007.101
361.	Schwartz, A. and Doucet, É. (2010), Relative changes in resting energy expenditure during weight loss: a systematic review. Obesity Reviews, 11: 531-547. https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00654.x
362.	Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D: диагностика, лечение и профилактика. Москва, 2015

363.	Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, et al, 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. «Physical Activity, All-Cause and Cardiovascular Mortality, and Cardiovascular Disease». // Med Sci Sports Exerc 2019;51:1270_1281
364.	Powell KE, King AC, Buchner DM, et al. «The Scientific Foundation for the Physical Activity Guidelines for Americans, 2nd Edition». // J Phys Act Health 2018;1_11
365.	Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. Circulation. 2011;124(7):789-795. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010710
366.	Hupin D, Roche F, Gremeaux V, Chatard JC, Oriol M, Gaspoz JM, Barthelemy JC, Edouard P. «Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged \geq 60 years: a systematic review and meta-analysis». // Br J Sports Med 2015;49:1262_1267
367.	Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, et al. «Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis». // BMJ 2019;366:l4570
368.	Patterson R, McNamara E, Tainio M, et al. «Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis». // Eur J Epidemiol 2018;33:811_829
369.	Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, et al. «Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis». // Ann Intern Med 2015;162:123_132
370.	Liu Y, Lee DC, Li Y, et al. «Associations of Resistance Exercise with Cardiovascular Disease Morbidity and Mortality». // Med Sci Sports Exerc 2019;51:499_508
371.	Saeidifard F, Medina-Inojosa JR, West CP, et al. «The association of resistance training with mortality: A systematic review and meta-analysis». // Eur J Prev Cardiol 2019;26:1647_1665
372.	Cradock KA, OL G, Finucane FM, Gainforth HL, Quinlan LR, Ginis KA. «Behaviour change techniques targeting both diet and physical activity in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis». // Int J Behav Nutr Phys Act 2017;14:18
373.	Howlett N, Trivedi D, Troop NA, Chater AM. «Are physical activity interventions for healthy inactive adults effective in promoting behavior change and maintenance, and which behavior change techniques are effective? A systematic review and meta-analysis». // Transl Behav Med 2019;9:147_157
374.	Brickwood KJ, Watson G, O'Brien J, Williams AD. Consumer-Based Wearable Activity Trackers Increase Physical Activity Participation: Systematic Review and Meta-Analysis. // JMIR Mhealth Uhealth 2019;7:e11819
375.	Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, et al. «Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013». // BMJ 2016;354:i3857
376.	Moore SC, Patel AV, Matthews CE, et al. «Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis». // PLoS Med 2012;9:e1001335
377.	Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, et al. «Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults». // JAMA Intern Med 2016;176:816_825

378.	Arem H, Moore SC, Patel A, et al. «Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship». // JAMA Intern Med 2015;175:959_967
379.	Michael Pratt, Jeffrey Norris, Felipe Lobelo, et al. «The cost of physical inactivity: moving into the 21st century». // British Journal of Sports Medicine Feb 2014, 48 (3) 171-173; DOI: 10.1136/bjsports-2012-091810
380.	Davis JC, Verhagen E, Bryan S, et al. 2014 consensus statement from the first Economics of Physical Inactivity Consensus (EPIC) conference (Vancouver). Br J Sports Med. 2014;48(12):947-951. doi:10.1136/bjsports-2014-093575
381.	I-Min Lee, Eric J Shiroma, Felipe Lobelo, et al. «Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy». // Lancet. 2012 Jul 21;380(9838):219-29. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61031-9
382.	Lee SW, Lee J, Moon SY, et al. Physical activity and the risk of SARS-CoV-2 infection, severe COVID-19 illness and COVID-19 related mortality in South Korea: a nationwide cohort study. Br J Sports Med. 2022;56(16):901-912. doi:10.1136/bjsports-2021-104203
383.	Robert Sallis, Deborah Rohm Young, Sara Y Tartof, et al. «Physical inactivity is associated with a higher risk for severe COVID-19 outcomes: a study in 48 440 adult patients». // Br J Sports Med 2021;55:1099–1105. doi:10.1136/bjsports-2021-104080
384.	Talbot LA, Morrell CH, Fleg JL, Metter EJ. «Changes in leisure time physical activity and risk of all-cause mortality in men and women: the Baltimore Longitudinal Study of Aging». // Prev Med 2007; 45: 169–176
385.	Schnohr P., O’Keefe J.H., Marott J.L. et al. «Dose of jogging and long-term mortality». // The Copenhagen City Heart Study. J Am Coll Cardiol 2015;65:411–419
386.	Garrett S, Elley CR, Rose SB, et al. «Are physical activity interventions in primary care and the community cost-effective? A systematic review of the evidence». // Br J Gen Pract 2011; 61: e125–e133
387.	Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS, et al. «Sportsrelated sudden death in the general population. // Circulation 2011;124:672–681
388.	Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al, American College of Sports Medicine. «American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise». // Med Sci Sports Exerc 2011;43:1334_1359
389.	Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, et al. 2011 «Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values». // Med Sci Sports Exerc 2011;43:1575_1581
390.	Howley ET. «Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity». // Med Sci Sports Exerc 2001;33:S364_369; discussion S419-320
391.	Jakicic JM, Kraus WE, Powell KE, et al, 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. «Association between Bout Duration of Physical Activity and Health: Systematic Review». // Med Sci Sports Exerc 2019;51:1213_1219

392.	Ortega FB, Silventoinen K, Tynelius P, Rasmussen F. «Muscular strength in male adolescents and premature death: cohort study of one million participants». // BMJ 2012;345:e7279
393.	Ruiz JR, Sui X, Lobelo F, et al. «Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study». // BMJ 2008;337:a439
394.	Volaklis KA, Halle M, Meisinger C. «Muscular strength as a strong predictor of mortality: A narrative review». // Eur J Intern Med 2015;26:303_310
395.	Schwingshackl L, Missbach B, Dias S, et al. «Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis». // Diabetologia 2014; 57: 1789–1797
396.	Physical Activity Guidelines Advisory Committee report, 2008. To the Secretary of Health and Human Services. Part A: executive summary. Nutr Rev. 2009;67(2):114-120. doi:10.1111/j.1753-4887.2008.00136.x
397.	Chastin SFM, De Craemer M, De Cocker K, et al. «How does light-intensity physical activity associate with adult cardiometabolic health and mortality? Systematic review with metaanalysis of experimental and observational studies». // Br J Sports Med 2019;53:370_376
398.	Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, et al, Lancet Physical Activity Series Working Group. «Effect of physical inactivity on major noncommunicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy». // Lancet 2012;380:219_229
399.	Katzmarzyk PT, Powell KE, Jakicic JM, et al, 2018 «Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Sedentary Behavior and Health: Update from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee». // Med Sci Sports Exerc 2019;51:1227_1241
400.	Young DR, Hivert MF, Alhassan S, et al, Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Stroke Council. «Sedentary Behavior and Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Science Advisory From the American Heart Association». // Circulation 2016;134:e262-279
401.	Lollgen H, Bockenhoff A, Knapp G. «Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories». // Int J Sports Med 2009; 30: 213–224
402.	Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC «Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease». // Eur Heart J 2021;42:17_96
403.	Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. «Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association». // Circulation 2013;128:873–934
404.	Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, et al. American College of Sports Medicine position stand. «Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults». // Med Sci Sports Exerc 2009; 41: 459–471
405.	Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, et al. Long-term complications and mortality in young onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. Diabetes Care 2013; 36: 3863–3869

406.	Оганов РГ. Значение эпидемиологических исследований и доказательной медицины для клинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015; 14(4) : 4-7
407.	Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380: 2224–2260
408.	Шальнова СА, Деев АД, Баланова ЮА, и соавт. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017; 16(4): 4-10. DOI:10.15829/1728-8800-2017-4-4-10
409.	Бойцов СА, Баланова ЮА, Шальнова СА, и соавт. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(4): 4-14
410.	Шальнова СА, Деев АД, Баланова ЮА, Жернакова ЮВ, Конради АО, Бойцов СА от имени участников исследования «ЭССЕ-РФ». Лечение гипертензии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация? Лечащий врач 2016; 7: 17–23
411.	Lawes CM, Van der Hoom C, Rodgers A. International Society of Hypertension: Global burden of blood-pressure-related disease. Lancet 2008; 371: 1513
412.	Ji H, Niiranen TJ, Rader F, et al. Sex Differences in Blood Pressure Associations With Cardiovascular Outcomes. Circulation 2021;143:761-763
413.	Ji H, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. JAMA Cardiol 2020;5:19-26
414.	Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786
415.	Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al.; on behalf of the European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. J Hypertens. 2021 Jul 1;39(7):1293-1302.doi: 10.1097/HJH.0000000000002843
416.	Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. Hypertension 2006;47:846–853
417.	Huang CJ, Chiang CE, Williams B, et al. Effect Modification by Age on the Benefit or Harm of Antihypertensive Treatment for Elderly Hypertensives: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Hypertens 2019;32:163-174
418.	SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control [published correction appears in N Engl J Med. 2017 Dec 21;377(25):2506]. N Engl J Med. 2015;373(22):2103-2116. doi:10.1056/NEJMoa1511939
419.	Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, et al. Effects of intensive BP control in CKD. J Am Soc Nephrol. 2017;28:2812-2823

420.	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. <i>Kidney Int.</i> 2021;99(3S):S1-S87. doi:10.1016/j.kint.2020.11.003
421.	Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. <i>Eur Heart J</i> 2018;39:3654-3661
422.	Salam A, Kanukula R, Atkins E, et al. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure-lowering drugs as initial treatment for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J Hypertens</i> 2019;37:1768-1774
423.	Verma AA, Khuu W, Tadrous M, Gomes T, Mamdani MM. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: A population-based retrospective cohort study. <i>PLoS Med</i> 2018;15:e1002584
424.	Izzo J.L., Zappe D.H., Jia Y. et al. Efficacy and Safety of Crystalline Valsartan/Sacubitril (LCZ696) Compared With Placebo and Combinations of Free Valsartan and Sacubitril in Patients With Systolic Hypertension: The RATIO Study/ <i>Cardiovasc Pharmacol.</i> 2017;69:374–381
425.	Jackson A.M., Jhund S.P., Anand A.S. et al. Sacubitril–valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction/ <i>Euro Heart J.</i> 2021;42:3741-3752
426.	McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., et al., PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. <i>N Engl J Med</i> 2014;371:993–1004
427.	Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al.; PIONEER-HF Investigators. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. <i>N Engl J Med.</i> 2019 Feb 7;380(6):539-548. doi: 10.1056/NEJMoa1812851. Epub 2018 Nov 11. Erratum in: <i>N Engl J Med.</i> 2019 Mar 14;380(11):1090
428.	McDonagh, Theresa A., et al. "2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology, (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC." <i>European heart journal</i> 42.36 (2021): 3599-3726
429.	Aronow, Wilbert S. "Approaches for the management of resistant hypertension in 2020." <i>Current hypertension reports</i> 22.1 (2020): 1-9
430.	Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/, American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. <i>Hypertension.</i> 2018;71:e13–e115. DOI: 10.1161/308. HYP.0000000000000065
431.	Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. <i>Hypertension.</i> 2018 Nov;72(5):e53-e90
432.	Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension

	(PATHWAY-2); a randomised, double-blind, crossover trial. <i>Lancet</i> 2015;386:2059–2068
433.	Wang C, Xiong B, Huang J. Efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Heart Lung Circ</i> 2016;25:1021–1030
434.	Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> 2019;394:1540-1550
435.	Chapman, Neil, et al. "Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial." <i>Circulation</i> 118.1 (2008): 42-48
436.	Бойцов С.А., Демкина А.Е. Совершенствование медпомощи пациентам с болезнями системы кровообращения в рамках федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" \ \ Управление качеством в здравоохранении. 2019. № 1. С. 26-33
437.	Reino-Gonzalez S, Pita-Fernández S, Seoane-Pillado T, López-Calviño B, Pértega Díaz S. How in-office and ambulatory BP monitoring compare: A systematic review and meta-analysis. <i>J Fam Pract.</i> 2017;66(1):E5-E12
438.	Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study., <i>Circulation</i> 2005;111:1777–1783
439.	Albasri A. et al. A comparison of blood pressure in community pharmacies with ambulatory, home and general practitioner office readings: systematic review and meta-analysis // <i>Journal of hypertension.</i> – 2017. – T. 35. – №. 10. – С. 1919
440.	Clark CE, Taylor RS, Shore AC, et al. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet</i> 2012;379:905–914
441.	Tucker KL, Sheppard JP, Stevens R, et al. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: A systematic review and individual patient data meta-analysis. <i>PLoS Med.</i> 2017;14(9):e1002389. Published 2017 Sep 19. doi:10.1371/journal.pmed.1002389
442.	Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al, LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. <i>JAMA</i> 2004;292:2343 2349
443.	Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. <i>Eur Heart J</i> 2010;31:883 891
444.	Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, et al. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: A consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH). <i>Eur Heart J Cardiovasc Imaging</i> 2017;18:945 960

445.	Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al, ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2009;20:1813-1821
446.	Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet</i> 2016;387:957-967
447.	Sundstrom J, Arima H, Jackson R, et al, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. <i>Ann Intern Med</i> 2015;162:184-191
448.	Thomopoulos, Costas et al. "Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials." <i>Journal of hypertension</i> vol. 32,12 (2014): 2285-95. doi:10.1097/HJH.0000000000000378
449.	Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2007;370:829-840
450.	Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al, SPRINT Research Group. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> 2016;315:2673-2682
451.	Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. <i>J Hypertens</i> 2016;34:613-622
452.	ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. <i>N Engl J Med</i> 2010;362:1575-1585
453.	Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. <i>Am J Med</i> 2009;122:290-300
454.	Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. <i>Hypertension</i> 2012;59:1124-1131
455.	Gupta P, Patel P, Strauch B, et al. Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. <i>Hypertension</i> 2017;70:1042-1048
456.	MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, et al, British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. <i>J Am Heart Assoc</i> 2017;6:e006986
457.	Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S et al. Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. <i>J Hypertens</i> 2011;29:1649-1659

458.	Volpe M, Christian Rump L, Ammentorp B, Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. <i>Clin Drug Investig</i> 2012;32:649–664
459.	Weir, Matthew R et al. “A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil ± hydrochlorothiazide.” <i>Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)</i> vol. 13,6 (2011): 404-12. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00437.x
460.	Williams B, MacDonald TM, Morant SV, et al, British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 2018;6:464475
461.	ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. <i>N Engl J Med</i> 2008;358:1547 1559
462.	Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al, ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2012;367:2204 2213
463.	Pencina KM, Thanassoulis G, Wilkins JT, Vasan RS, Navar AM, Peterson ED, Pencina MJ, Sniderman AD. Trajectories of Non-HDL Cholesterol Across Midlife: Implications for Cardiovascular Prevention. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2019 Jul 9;74(1):70-79. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.047. PMID: 31272554; PMCID: PMC7346311
464.	Marston NA, Giugliano RP, Melloni GEM, et al. Association of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins and Risk of Myocardial Infarction in Individuals With and Without Atherosclerosis: Distinguishing Between Particle Concentration, Type, and Content. <i>JAMA Cardiol.</i> 2022 Mar 1;7(3):250-256. doi: 10.1001/jamacardio.2021.5083. PMID: 34773460; PMCID: PMC8590731
465.	Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. <i>Eur Heart J</i> 2015;36:539550
466.	Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. <i>Lancet</i> 2012;380:572580
467.	Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Stene MC, et al. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. <i>JAMA</i> 2008;299:25242532
468.	HPS3/TIMI55REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, et al. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. <i>N Engl J Med</i> 2017;377:12171227
469.	Sampson M, Ling C, Sun Q, et al. A New Equation for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Normolipidemia and/or Hypertriglyceridemia. <i>JAMA Cardiol</i> 2020;5:540548
470.	Penson P, Martin SS, Henney NC, Banach M. Comparison of LDL-C calculation by friedewald and martin/hopkins methods in 12,243 adults from the United States of America [abstract]. <i>Eur Heart J</i> 2020;41(Suppl 2):2932
471.	Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. <i>JAMA</i> 2012;307:1302-1309

472.	Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, et al. Comparison of Conventional Lipoprotein Tests and Apolipoproteins in the Prediction of Cardiovascular Disease. <i>Circulation</i> 2019;140:542-552
473.	Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. <i>N Engl J Med</i> 2015;372:2387-2397
474.	Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al, FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. <i>N Engl J Med</i> 2017;376:1713-1722
475.	Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. <i>N Engl J Med</i> 2018;379:2097-2107
476.	Ridker PM, Rose LM, Kastelein JJP, et al. Cardiovascular event reduction with PCSK9 inhibition among 1578 patients with familial hypercholesterolemia: Results from the SPIRE randomized trials of bococizumab. <i>J Clin Lipidol</i> . 2018;12(4):958-965. doi:10.1016/j.jacl.2018.03.088
477.	Mozaffarian D. Natural trans fat, dairy fat, partially hydrogenated oils, and cardiometabolic health: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. <i>Eur Heart J</i> 2016;37:1079-1081
478.	Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. <i>Eur Heart J</i> 2020;41:111-188
479.	Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. <i>BMJ</i> 2009;338:b2376
480.	Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network metaanalysis involving more than 65,000 patients. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2008;52:1769-1781
481.	Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. <i>Lancet</i> 2015;385:1397-1405
482.	Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al, Treat Stroke to Target Investigators. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. <i>N Engl J Med</i> 2020;382:9
483.	Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al, ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. <i>J Clin Lipidol</i> 2015;9:758-769
484.	Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al, GAUSS-3 Investigators. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> 2016;315:1580-1590
485.	Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. , SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> 2011;377:2181-2192

486.	Schreml J, Gouni-Berthold I. Role of Anti-PCSK9 Antibodies in the Treatment of Patients with Statin Intolerance. <i>Curr Med Chem</i> 2018;25:15381548
487.	Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. <i>Lancet</i> 2016;388:25322561
488.	Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators, Stitzel NO, Won HH, et al. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. <i>N Engl J Med</i> . 2014;371(22):2072-2082. doi:10.1056/NEJMoa1405386
489.	Cho L, Rocco M, Colquhoun D, et al. Clinical Profile of Statin Intolerance in the Phase 3 GAUSS-2 Study. <i>Cardiovasc Drugs Ther</i> 2016;30:297304
490.	Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al, ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. <i>N Engl J Med</i> 2020;382:15071519
491.	Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium, Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. <i>Lancet</i> 2010;375:1634-1639
492.	Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Boekholdt SM, et al. Triglyceride-Rich Lipoprotein Cholesterol and Risk of Cardiovascular Events Among Patients Receiving Statin Therapy in the TNT Trial. <i>Circulation</i> 2018;138:770-781
493.	Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. <i>Pharmacol Ther</i> 2010;126:314-345
494.	ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. <i>N Engl J Med</i> 2010;362:15631574
495.	Keech A, Simes RJ, Barter P, et al, FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2005;366:18491861
496.	Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. <i>Lancet</i> 2020;396:1644-1652
497.	Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. <i>Lancet</i> 2019;393:407-415
498.	Gencer B, Marston NA, Im K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Lancet</i> 2020;396:16371643
499.	Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. <i>Lancet</i> 2008;371:117125
500.	Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Kaptoge S, et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality [published correction appears in <i>JAMA</i> . 2015 Sep 15;314(11):1179. Leening, Maarten [corrected to Leening, Maarten J G]]. <i>JAMA</i> . 2015;314(1):52-60. doi:10.1001/jama.2015.7008
501.	Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Herrington WG, Emberson J, et al. Impact of renal function on the effects of LDLcholesterol lowering with

	statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 2016;4:829839
502.	Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, et al, Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy—a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. <i>Pharmacol Res</i> 2013;72:35-44
503.	Wanner C, Krane V, Marz W, et al, German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. <i>N Engl J Med</i> 2005;353:238-248
504.	Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al, AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. <i>N Engl J Med</i> 2009;360:1395-1407
505.	Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова 10-й выпуск (дополненный). Доступно на: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/algorithmy_sd_kniga_10-y_vypusk_dopolnennyu.pdf
506.	Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). <i>Сахарный диабет</i> . 2016. 19 (2); 104-112. doi: 10.14341/DM2004116-17
507.	Ôunpuu S, Negassa A, Yusuf S. INTER-HEART: A global study of risk factors for acute myocardial infarction. <i>Am Heart J</i> 2001; 141: 711-21
508.	Dai, Xuming et al. "Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction." <i>World journal of cardiology</i> vol. 8,1 (2016): 1-23. doi:10.4330/wjc.v8.i1.1
509.	Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Update. DCCT Research Group. <i>Diabetes Care</i> . 1990;13(4):427-433. doi:10.2337/diacare.13.4.427
510.	UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). <i>Lancet</i> 1998; 352(9131): 837–53
511.	Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2009;360:129_139
512.	U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Diabetes mellitus—evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Silver Spring, MD, 2008. Accessed 21 October 2021. Available from https://www.federalregister.gov/documents/2008/12/19/E8-30086/guidance-for-industry-on-diabetes-mellitus-evaluating-cardiovascular-risk-in-new-antidiabetic
513.	Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. The ADVANCE Collaborative Group, Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2008; 358: 2560–2572
514.	Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. <i>Lancet</i> 2009; 373(9681): 2125-35
515.	Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2015;373:232_242

516.	Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>N Engl J Med</i> 2013;369:1317_1326
517.	White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2013;369:1327_1335
518.	Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> . 2019;321:69-79
519.	Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med</i> . 2015;373(22):2117-2128
520.	Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med</i> . 2017;377(7):644-657
521.	Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med</i> . 2019 Jan 24;380(4):347-357
522.	Cannon, C.P.; Pratley, R.; Dagogo-Jack, S.; et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. <i>N. Engl. J. Med</i> . 2020, 383, 1425–1435
523.	Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. <i>Lancet</i> . 2019 Jan 5;393(10166):31-39
524.	Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. <i>N Engl J Med</i> 2019; 380: 2295–2306
525.	Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. <i>N Engl J Med</i> 2020; 383: 1436–1446
526.	The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2022 Jun 23;37(7):1317-1329. doi: 10.1093/ndt/gfac040
527.	McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. <i>N Engl J Med</i> 2019;381:1995_2008
528.	Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. <i>N Engl J Med</i> 2020;383:1413-1424
529.	Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. <i>Circulation</i> . 2021 Oct 19;144(16):1284-1294
530.	Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. <i>N Engl J Med</i> . 2015;373(23):2247–57
531.	Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med</i> . 2016;375(4):311-322
532.	Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med</i> . 2016;375(19):1834-1844
533.	Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> 2019; pii: S0140-6736(19)31149-3
534.	Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a

	systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 2019;7:776-785
535.	James MT, Grams ME, Woodward M, et al. A meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, diabetes mellitus, and hypertension with AKI. <i>AM J Kidney</i> 2015; 66(4): 602-612
536.	Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, et al. Blood Pressure Lowering in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA</i> 2015; 313(6): 603-615
537.	Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Kearney PM, Blackwell L, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. <i>Lancet</i> 2008;371:117_125
538.	Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al, COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> 2018;391:219-229
539.	Marmot M. Social determinants of health inequalities. <i>Lancet</i> 2005; 365: 1099–1104
540.	Donahoe, J.T., McGuire, T.G. The vexing relationship between socioeconomic status and health. <i>Isr J Health Policy Res</i> 9, 68 (2020). https://doi.org/10.1186/s13584-020-00430-0
541.	Gerber Y, Goldbourt U, Drory Y. Interaction between income and education in predicting long-term survival acute myocardial infarction. <i>Eur J Cardiovasc Prev Rehabil</i> 2008; 15: 526–532
542.	Albert MA, Glynn RJ, Buring J, Ridker PM. Impact of traditional and novel risk factors on the relationship between socioeconomic status and incident cardiovascular events. <i>Circulation</i> 2006;114: 2619–2626
543.	Alter DA, Franklin B, Ko DT, Austin PC, Lee DS, Oh PI, Stukel TA, Tu JV. Socioeconomic status, functional recovery, and long-term mortality among patients surviving acute myocardial infarction. <i>PLoS One</i> 2014;8:e65130
544.	Barth J, Schneider S, von Känel R. Lack of social support in the etiology and the prognosis of coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. <i>Psychosom Med</i> 2010; 72: 229–238
545.	Valtorta NK, Kanaan M, Gilbody S, Ronzi S, Hanratty B. Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies. <i>Heart</i> . 2016;102(13):1009–16
546.	Frasure-Smith N, Lesperance F, Gravel G, et al. Social support, depression, and mortality during the first year after myocardial infarction. <i>Circulation</i> 2000; 101: 1919–1924
547.	Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2009; 53: 936–946
548.	Sogaro E, Schinina F, Burgisser C, et al. Type D personality impairs quality of life, coping and short-term psychological outcome in patients attending an outpatient intensive program of cardiac rehabilitation. <i>Monaldi Arch Chest Dis</i> 2010; 74: 181–191
549.	Denollet J. DS14: Standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. <i>Psychosom Med</i> 2005; 67: 89–97

550.	Grande G, Romppel M, Barth J. Association between type D personality and prognosis in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. <i>Ann Behav Med</i> 2012; 43: 299–310
551.	Denollet J, Schiffer AA and Spek V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes. <i>Circ Cardiovasc Qual Outcomes</i> 2010; 3: 546–557
552.	O’Dell KR, Masters KS, Spielmans GI, et al. Does type-D personality predict outcomes among patients with cardiovascular disease? A meta-analytic review. <i>J Psychosom Res</i> 2011; 71: 199–206
553.	Jung S-A. A Review on the Validity of Type-D Personality: From the Aspect of Construct and Predictability. <i>Asia-pacific Journal of Convergent Research Interchange</i> 2020; 6(1):51-61 http://dx.doi.org/10.21742/apjcri.2020.01.05
554.	Lodder P. A re-evaluation of the Type D personality effect. <i>Personality and Individual Differences</i> . 2020; 167, [110254]. https://doi.org/10.1016/j.paid.2020.110254
555.	Wei D, Janszky I, Fang F, et al. Death of an offspring and parental risk of ischemic heart diseases: A population-based cohort study. <i>PLoS Med</i> . 2021;18(9):e1003790. Published 2021 Sep 29. doi:10.1371/journal.pmed.1003790
556.	Bazoukis G, Tse G, Naka KK, et al. Impact of major earthquakes on the incidence of acute coronary syndromes - A systematic review of the literature. <i>Hellenic J Cardiol</i> . Sep-Oct 2018;59(5):262-267. doi: 10.1016/j.hjc.2018.05.005. Epub 2018 May 25
557.	Boos CJ, De Villiers N, Dyball D, et al. The Relationship between Military Combat and Cardiovascular Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Int J Vasc Med</i> . 2019;2019:9849465. Published 2019 Dec 22. doi:10.1155/2019/9849465
558.	Lin LL, Gu HY, Yao YY, et al. The association between watching football matches and the risk of cardiovascular events: A meta-analysis. <i>J Sports Sci</i> . 2019 Dec;37(24):2826-2834. doi: 10.1080/02640414.2019.1665246. Epub 2019 Sep 9
559.	Оганов РГ, Погосова ГВ, Колтунов И.Е. и соавт. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и снижает продолжительность жизни больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. <i>Кардиология</i> 2011; 2: 59 – 66
560.	Kivimaki M, Jokela M, Nyberg ST, et al. Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603 838 individuals. <i>Lancet</i> 2015;386:1739–1746
561.	Погосова Н.В., Колтунов И.Е., Юферева Ю.М. Тревожные расстройства в кардиологической практике: состояние проблемы. <i>Российский кардиологический журнал</i> . 2010;(5):98-102
562.	Roest AM, Martens EJ, Denollet J, et al. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: A meta-analysis. <i>Psychosom Med</i> 2010; 72: 563–569
563.	Tully PJ, Turnbull DA, Beltrame J, et al. Panic disorder and incident coronary heart disease: A systematic review and meta-regression in 1 131 612 persons and 58 111 cardiac events. <i>Psychological Medicine</i> . 2015 Oct;45(14):2909-20
564.	Farooqi A, Khunti K, Abner S., et al. Comorbid depression and risk of cardiac events and cardiac mortality in people with diabetes: A systematic review and

	meta-analysis. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2019 Oct;156:107816. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107816. Epub 2019 Aug 14
565.	Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. <i>Circulation</i> 2014;129: 1350–1369 doi: 10.1161/CIR.000000000000019. Epub 2014 Feb 24
566.	Zhang WY, Nan N, Song XT, et al. Impact of depression on clinical outcomes following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. <i>BMJ Open</i> 2019;9:e026445. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026445
567.	Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: A meta-analysis of 25 years of research. <i>Gen Hosp Psychiatry</i> 2011; 33:203–216
568.	Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Н.В., и соавт. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): первые результаты многоцентрового исследования. <i>Кардиология</i> 2005; 11: 4 – 11
569.	Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А., и соавт. Психосоциальные факторы и качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV. <i>Кардиоваскулярная терапия и профилактика.</i> 2017;16(5):20-26. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-20-26
570.	Krupchanka D, Mladá K, Winkler P, et al. Mortality in people with mental disorders in the Czech Republic: a nationwide, register-based cohort study. <i>Lancet Public Health.</i> 2018 Jun;3(6):e289-e295. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30077-X
571.	Momen NC, Plana-Ripoll O, Agerbo E, et al. Mortality Associated With Mental Disorders and Comorbid General Medical Conditions. <i>JAMA Psychiatry.</i> Published online March 30, 2022. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.0347
572.	John U, Rumpf HJ, Hanke M, et al. Mental disorders and total mortality after 20 years in an adult general population sample. <i>Eur Psychiatry.</i> 2020 Mar 2;63(1):e30. doi: 10.1192/j.eurpsy.2020.27
573.	Starace F, Mungai F, Baccari F, et al. Excess mortality in people with mental illness: findings from a Northern Italy psychiatric case register. <i>Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.</i> 2018 Mar;53(3):249-257. doi: 10.1007/s00127-017-1468-8. Epub 2017 Dec 22
574.	Scott KM, de Jonge P, Alonso J, et al. Associations between DSM-IV mental disorders and subsequent heart disease onset: beyond depression. <i>Int J Cardiol.</i> 2013 Oct 15;168(6):5293-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.012. Epub 2013 Aug 15
575.	Härter M, Baumeister H, Reuter K, et al. Increased 12-month prevalence rates of mental disorders in patients with chronic somatic diseases. <i>Psychother Psychosom</i> 2007;76(6):354-60. doi: 10.1159/000107563
576.	Dar T, Radfar A, Abohashem S, et al. Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease. <i>Curr Treat Options Cardiovasc Med.</i> 2019;21(5):23. Published 2019 Apr 26. doi:10.1007/s11936-019-0724-5

577.	Petersen BD, Stenager E, Mogensen CB, et al. The association between heart diseases and suicide: a nationwide cohort study. <i>J Intern Med.</i> 2020 May;287(5):558-568. doi: 10.1111/joim.13025. Epub 2020 Feb 7
578.	Wang J, Geng L. Effects of Socioeconomic Status on Physical and Psychological Health: Lifestyle as a Mediator. <i>Int J Environ Res Public Health.</i> 2019;16(2):281. Published 2019 Jan 20. doi:10.3390/ijerph16020281
579.	Lin Y, Zhang S, Wang S, et al. Behavioral Factors Mediating the Impact of Educational Attainment on Incident Heart Failure - A Mediation Analysis. <i>Circ J.</i> 2021 Aug 25;85(9):1545-1552. doi: 10.1253/circj.CJ-21-0109. Epub 2021 Jun 15
580.	Doyle F, Rohde D, Rutkowska A, et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of depression on subsequent smoking cessation in patients with coronary heart disease: 1990–2013. <i>Psychosom Med</i> 2014; 76: 44–57
581.	DiMatteo MR, Lepper HS and Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: Meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. <i>Arch Intern Med</i> 2000; 160: 2101–2107
582.	de Looft PC, Cornet LJM, Embregts PJCM, et al. Associations of sympathetic and parasympathetic activity in job stress and burnout: A systematic review. <i>PLoS One.</i> 2018;13(10):e0205741. Published 2018 Oct 18. doi:10.1371/journal.pone.0205741
583.	Lê-Scherban F, Brenner AB, Hicken MT, et al. Child and adult socioeconomic status and the cortisol response to acute stress: evidence from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. <i>Psychosom Med</i> 2018; 80(2):184-192. doi: 10.1097/PSY.0000000000000543
584.	Koch C, Wilhelm M, Salzmann S, Rief W, et al. A meta-analysis of heart rate variability in major depression. <i>Psychological Medicine.</i> 2019;49(12):1948-1957. doi:10.1017/S0033291719001351
585.	Williams MS. Platelets and depression in cardiovascular disease: A brief review of the current literature. <i>World J Psychiatry.</i> 2012;2(6):114-123. doi:10.5498/wjp.v2.i6.114
586.	Koudouovoh-Tripp, P., Hüfner, K., Egeter, J. et al. Stress Enhances Proinflammatory Platelet Activity: the Impact of Acute and Chronic Mental Stress. <i>J Neuroimmune Pharmacol.</i> 2021 Jun;16(2):500-512. doi: 10.1007/s11481-020-09945-4. Epub 2020 Aug 5
587.	Yin H, Cheng X, Liang Y, et al. High perceived stress may shorten activated partial thromboplastin time and lead to worse clinical outcomes in patients with coronary heart disease. <i>Front Cardiovasc Med</i> 2021.Nov 29;8:769857. doi: 10.3389/fcvm.2021.769857. eCollection 2021
588.	Waclawovsky AJ, de Brito E, Smith L, et al. Endothelial dysfunction in people with depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. <i>J Psychiatr Res.</i> 2021 Sep;141:152-159. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.06.045. Epub 2021 Jun 26
589.	Boyle SH, Samad Z, Becker RC, et al. Depressive symptoms and mental stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary heart disease. <i>Psychosom Med</i> 2013; 75: 822–831
590.	Osimo EF, Pillinger T, Rodriguez IM, et al. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. <i>Brain Behav Immun.</i> 2020;87:901-909. doi:10.1016/j.bbi.2020.02.010

591.	Knaak S, Mantler E, Szeto A. Mental illness-related stigma in healthcare: Barriers to access and care and evidence-based solutions. <i>Healthc Manage Forum</i> . 2017;30(2):111-116. doi:10.1177/0840470416679413
592.	Solmi M, Fiedorowicz J, Poddighe L, et al. Disparities in Screening and Treatment of Cardiovascular Diseases in Patients With Mental Disorders Across the World: Systematic Review and Meta-Analysis of 47 Observational Studies. <i>Am J Psychiatry</i> . 2021 Sep 1;178(9):793-803. doi: 10.1176/appi.ajp.2021.21010031. Epub 2021 Jul 14
593.	Hoebel J, Maske UE, Zeeb H, Lampert T. Social Inequalities and Depressive Symptoms in Adults: The Role of Objective and Subjective Socioeconomic Status. <i>PLoS One</i> . 2017;12(1):e0169764. Published 2017 Jan 20. doi:10.1371/journal.pone.0169764
594.	Mwinyi J, Pisanu C, Castelao E, et al. Anxiety Disorders are Associated with Low Socioeconomic Status in Women but Not in Men. <i>Womens Health Issues</i> . May-Jun 2017;27(3):302-307. doi: 10.1016/j.whi.2017.01.001. Epub 2017 Feb 15
595.	Wang H, Yang XY, Yang T, et al. Socioeconomic inequalities and mental stress in individual and regional level: a twenty one cities study in China. <i>International Journal for Equity in Health</i> 14, 25 (2015). DOI 10.1186/s12939-015-0152-4
596.	Matthews KA, Gallo LC. Psychological perspectives on pathways linking socioeconomic status and physical health. <i>Annu Rev Psychol</i> . 2011; 62():501-30. doi: 10.1146/annurev.psych.031809.130711
597.	Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al, for the INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. <i>Lancet</i> . 2004;364:953-962
598.	Santosa A, Rosengren A, Ramasundarahettige C, et al. Psychosocial Risk Factors and Cardiovascular Disease and Death in a Population-Based Cohort From 21 Low-, Middle-, and High-Income Countries. <i>JAMA Netw Open</i> . 2021;4(12):e2138920. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.38920
599.	Barber S, Thornicroft G. Reducing the Mortality Gap in People With Severe Mental Disorders: The Role of Lifestyle Psychosocial Interventions. <i>Front Psychiatry</i> . 2018 Sep 28;9:463. doi: 10.3389/fpsy.2018.00463. eCollection 2018
600.	Mensah GA, Collins PY. Understanding mental health for the prevention and control of cardiovascular diseases. <i>Glob Heart</i> . 2015;10(3):221-224. doi:10.1016/j.gheart.2015.08.003
601.	Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, et al. Psychological interventions for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Prev Cardiol</i> . 2018 Feb;25(3):247-259. doi: 10.1177/2047487317739978. Epub 2017 Dec 7
602.	Gulliksson M, Burell G, Vessby B, et al. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). <i>Arch Intern Med</i> . 2011 Jan 24;171(2):134-40. doi: 10.1001/archinternmed.2010.510
603.	Schneider RH, Grim CE, Rainforth MV, et al. Stress reduction in the secondary prevention of cardiovascular disease: randomized, controlled trial of transcendental meditation and health education in Blacks. <i>Circ Cardiovasc Qual Outcomes</i> . 2012;5(6):750-758. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967406

604.	Blumenthal JA, Sherwood A, Smith PJ, et al. Enhancing Cardiac Rehabilitation With Stress Management Training: A Randomized, Clinical Efficacy Trial. <i>Circulation</i> . 2016;133(14):1341-1350. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018926
605.	Pizzi C, Rutjes AWS, Costa GM, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. <i>Am J Cardiol</i> . 2011 Apr 1;107(7):972-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.11.017. Epub 2011 Jan 20
606.	Kim JM, Stewart R, Lee YS, et al. Effect of Escitalopram vs Placebo Treatment for Depression on Long-term Cardiac Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> . 2018 Jul 24;320(4):350-358. doi: 10.1001/jama.2018.9422
607.	Ostuzzi G, Turrini G, Gastaldon C, et al. Efficacy and acceptability of antidepressants in patients with ischemic heart disease: systematic review and meta-analysis. <i>Int Clin Psychopharmacol</i> . 2019 Mar;34(2):65-75. doi: 10.1097/YIC.0000000000000248
608.	Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, et al. Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> . 2016 Jun 28;315(24):2683-93. doi: 10.1001/jama.2016.7635
609.	He W, Zhou Y, Ma J, et al. Effect of antidepressants on death in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. <i>Heart Fail Rev</i> . 2020 Nov;25(6):919-926. doi: 10.1007/s10741-019-09850-w
610.	Zigmond A.S., Snaith R.P. Hospital Anxiety and Depression Scale. <i>Acta Psychiatr Scand</i> 1983; 67: 361– 370
611.	Погосова Н.В., Довженко Т.В., Бабин А.Г., Курсаков А.А., Выгодин В.А. Русскоязычная версия опросников PHQ-2 И 9: чувствительность и специфичность при выявлении депрессии у пациентов общей медицинской амбулаторной практики. <i>Кардиоваскулярная терапия и профилактика</i> . 2014;13(3):18-24
612.	Taylor G, McNeill A, Girling A, et al. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. <i>BMJ</i> . 2014 Feb 13;348:g1151. doi: 10.1136/bmj.g1151
613.	Cooney GM, Dwan K, Greig CA, et al. Exercise for depression. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2013 Sep 12;(9):CD004366. doi: 10.1002/14651858.CD004366.pub6
614.	Wang L, Sun Y, Zhan J, et al. Effects of Exercise Therapy on Anxiety and Depression in Patients With Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis of a Randomized Controlled Study. <i>Front Cardiovasc Med</i> . 2021 Oct 11;8:730155. doi: 10.3389/fcvm.2021.730155. eCollection 2021
615.	Firth J, Marx W, Dash S, et al. The Effects of Dietary Improvement on Symptoms of Depression and Anxiety: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [published correction appears in <i>Psychosom Med</i> . 2020 Jun;82(5):536] [published correction appears in <i>Psychosom Med</i> . 2021 Feb-Mar 01;83(2):196]. <i>Psychosom Med</i> . 2019;81(3):265-280. doi:10.1097/PSY.0000000000000673
616.	Palmer VJ, Lewis M, Stylianopolous V, et al. Primary care prevention of the cardiovascular health crisis for people with severe mental illnesses: The elephant in the room. <i>Aust J Gen Pract</i> . 2018 Dec;47(12):846-850. doi: 10.31128/AJGP-09-18-4692

617.	Rutledge T, Redwine LS, Linke SE, Mills PJ. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. <i>Psychosom Med</i> 2013;75:335–349
618.	Погосова Г.В., Калинина А.М., Спивак Е.Ю., Назаркина В.А. Эффективность образовательной профилактической технологии у больных стабильной стенокардией в амбулаторных условиях. <i>Кардиология</i> 2008; 7:4-9
619.	Glozier N, Christensen H, Naismith S, Cockayne N, Donkin L, Neal B, Mackinnon A, Hickie I. Internet-delivered cognitive behavioural therapy for adults with mild to moderate depression and high cardiovascular disease risks: a randomized attention-controlled trial. <i>PLoS One</i> 2013;8:e59139
620.	Albus C, Ladwig KH, Herrmann-Lingen C. [Psychocardiology: clinically relevant recommendations regarding selected cardiovascular diseases]. <i>Dtsch Med Wochenschr</i> 2014; 139: 596–601
621.	Tully PJ, Baumeister H. Collaborative care for comorbid depression and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. <i>BMJ Open</i> 2015;5:e009128. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009128
622.	Patil SJ, Ruppert T, Koopman RJ, et al. Effect of peer support interventions on cardiovascular disease risk factors in adults with diabetes: a systematic review and meta-analysis. <i>BMC Public Health</i> . 2018;18(1):398. Published 2018 Mar 23. doi:10.1186/s12889-018-5326-8
623.	McEvoy CT, McAuley E, Moore SE, et al. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of peer support to reduce cardiovascular risk. <i>Proceedings of the Nutrition Society</i> . 2017;76(OCE3):E117. doi:10.1017/S0029665117001902
624.	Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. <i>Lancet</i> . 2018 Apr 7;391(10128):1357-1366. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7. Epub 2018 Feb 21
625.	Blumenthal JA, Smith PJ, Jiang W, et al. Effect of Exercise, Escitalopram, or Placebo on Anxiety in Patients With Coronary Heart Disease: The Understanding the Benefits of Exercise and Escitalopram in Anxious Patients With Coronary Heart Disease (UNWIND) Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Psychiatry</i> . 2021;78(11):1270–1278. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.2236
626.	Honkola J, Hookana E, Malinen S, et al. Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death during an acute coronary event. <i>Eur Heart J</i> . 2012 Mar;33(6):745-51. doi: 10.1093/eurheartj/ehr368. Epub 2011 Sep 14
627.	O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, et al. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. <i>J Am Coll Cardiol</i> . . 2010 Aug 24;56(9):692-9. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.068
628.	Ladwig KH, Baghai TC, Doyle F, et al. Mental Health-Related Risk Factors and Interventions in Patients with Heart Failure. A Position Paper endorsed by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). <i>Eur J Prev Cardiol</i> . 2022 Feb 1;zwac006. doi: 10.1093/eurjpc/zwac006. Online ahead of print
629.	Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate end points: preferred definitions and conceptual frame work. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 2001;69:89-95. doi:10.1067/mcp.2001.113989

630.	Ioannidis JP, Tzoulaki I. Minimal and null predictive effects for the most popular blood biomarkers of cardiovascular disease. <i>Circ Res.</i> 2012;110:658-662. doi: 10.1161/RES.0b013e31824da8ad
631.	Tzoulaki I, Siontis KC, Evangelou E, Ioannidis JP. Bias in associations of emerging biomarkers with cardiovascular disease. <i>JAMA Intern Med.</i> 2013;173:664-671. doi:10.1001/jamainternmed.2013.3018
632.	Гуманова Н. Г. Аналитический комплекс биохимических маркеров для доклинической диагностики и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. <i>Кардиоваскулярная терапия и профилактика.</i> 2019;18(5):117-27. doi:10.15829/1728-8800-2019-5-117-127
633.	Метельская В. А., Гуманова Н. Г. Валидные кардиоспецифические биохимические маркеры. Часть I. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2573. doi:10.15829/1728-8800-2020-2573
634.	Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. <i>Circulation.</i> 2003;28;107(3):499-511. doi:10.1161/01.cir.0000052939.59093.45
635.	Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2013;61:1146-1156. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.023
636.	Willeit P, Welsh P, Evans JDW, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentration and Risk of First-Ever Cardiovascular Outcomes in 154,052 Participants. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2017;70:558-568. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.062
637.	Willeit P, Kaptoge S, Welsh P, et al. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant data meta-analysis. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2016;4:840-849. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30196-6
638.	Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, et al. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. <i>Heart</i> 2010;96:1985–1989
639.	Gray, B. Genetic testing for inherited cardiovascular disease: implications of the AHA scientific statement for cardiologists. / B. Gray, C. Semsarian. // <i>Heart Lung Circ.</i> — 2020. — Vol. 29. — № 11. P. 1581-1584
640.	Roberts, R. A less than provocative approach for the primary prevention of CAD. / R. Roberts, J. Fair. // <i>J Cardiovasc Transl Res.</i> — 2021. — Jun 14
641.	Roberts, R. Genetic risk stratification: a paradigm shift in prevention of coronary artery disease. / R. Roberts, C.C. Chang, T. Hadley. // <i>JACC Basic Transl Sci.</i> — 2021. — Vol. 6. — № 3. — P. 287-304
642.	Мешков А.Н. Молекулярно-генетическая диагностика предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы. / А.Н. Мешков, Н.В. Щербакова. // <i>Consilium Medicum.</i> — 2016. — Т. 18. — № 12. — С. 22-26
643.	Polygenic Risk Score: Clinically Useful Tool for Prediction of Cardiovascular Disease and Benefit from Lipid-Lowering Therapy? / N. Arnold, W. Koenig // <i>Cardiovasc Drugs Ther.</i> —2021. — Vol. 35. — № 3. — P. 627–635

644.	Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations / A. V. Khera, M. Chaffin, K. G. Aragam et al] // Nature Genetics.– 2018.– Vol. 50 – № 9 –P.1219–1224
645.	Whole-Genome Sequencing to Characterize Monogenic and Polygenic Contributions in Patients Hospitalized With Early-Onset Myocardial Infarction / A. V. Khera, M. Chaffin, S. M. Zekavat et al. // Circulation. – 2019. – Vol. 139. – № 13. – P. 1593–1602
646.	Trinder, M. Association of monogenic vs polygenic hypercholesterolemia with risk of atherosclerotic cardiovascular disease. / M. Trinder, G.A. Francis, L.R. Brunham. // JAMA Cardiol. — 2020. — Vol. 5. — № 4. — P. 390-399
647.	Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease / A. V. Khera, C. A. Emdin, I. Drake , et al // N Engl J Med – 2016. – Vol. 375. – № 24. – P. 2349–2358
648.	Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: An analysis of primary and secondary prevention trials / J. L. Mega, N. O. Stitzel, J. G. Smith , et al // Lancet. – 2015. – Vol. 385. – № 9984. – P. 2264–2271
649.	Incorporating a Genetic Risk Score Into Coronary Heart Disease Risk Estimates: Effect on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels (the MI-GENES Clinical Trial) / I. J. Kullo, H. Jouni, E. E. Austin , et al // Circulation. – 2016. – Vol. 134. – № 12. – P. 1181–1188
650.	Kavousi M, Desai CS, Ayers C, et al. Prevalence and prognostic implications of coronary artery calcification in low-risk women: a meta-analysis. JAMA 2016; 316: 2126-2134
651.	Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, PROG-IMT Study Group et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. Lancet 2012; 379: 2053-2062
652.	Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, et al. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. Ann Intern Med 2012; 156: 438-444
653.	Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. Atherosclerosis 2015; 241: 507-532
654.	Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. JAMA 2012; 308: 788-795
655.	Garg PK ,Jorgensen NW, McClelland RL, et al.Use of coronary artery calcium testing to improve coronary heart disease risk assessment in a lung cancer screening population: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). J Cardiovasc Comput Tomogr 2018; 12: 493-499
656.	Bear M., Butcher M. and Shaughnessy S.G. : "Oxidized low-density lipoprotein acts synergistically with β -glycerophosphate to induce osteoblast differentiation in primary cultures of vascular smooth muscle cells". J Cell Biochem 2008; 105 : 185

657.	Rumberger J.A., Simons D.B., Fitzpatrick L.A., Sheedy P.F. and Schwartz R.S. : "Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study". <i>Circulation</i> 1995; 92 : 2157
658.	Sangiorgi G., Rumberger J.A., Severson A.et al. : "Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology". <i>J Am Coll Cardiol</i> 1998; 31 : 126
659.	Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J., Zusmer N.R., Viamonte M. and Detrano R. "Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography". <i>J Am Coll Cardiol</i> 1990; 15 : 827
660.	Schmermund A., Möhlenkamp S., Stang A., et al. and for the Heinz Nixdorf RECALL Study Investigative Group : "Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: rationale and design of the Heinz Nixdorf RECALL Study". <i>Am Heart J</i> 2002; 144 : 212
661.	Lehmann N., Erbel R., Mahabadi A.A., et al. and for the Heinz Nixdorf Recall Study Investigators : "Value of progression of coronary artery calcification for risk prediction of coronary and cardiovascular events: result of the HNR study (Heinz Nixdorf Recall)". <i>Circulation</i> 2018; 137 : 665
662.	McClelland R.L., Jorgensen N.W., Budoff M.et al. "10-Year coronary heart disease risk prediction using coronary artery calcium and traditional risk factors: derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) with validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) study and the DHS (Dallas Heart Study)". <i>J Am Coll Cardiol</i> 2015; 66 : 1643
663.	Miedema M.D., Duprez D.A., Misialek J.R.et al. "Use of coronary artery calcium testing to guide aspirin utilization for primary prevention: estimates from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis". <i>Circ Cardiovasc Qual Outcomes</i> 2014; 7 : 453
664.	Mortensen M.B., Falk E., Li D.et al. "Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA". <i>J Am Coll Cardiol Img</i> 2018; 11 : 221
665.	Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC guidelines on the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the task force for diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European society of cardiology (ESC). <i>Eur Heart J</i> . 2020; 41:407–477. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425
666.	Leipsic J, Abbara S, Achenbach S et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. <i>J Cardiovasc Comput Tomogr</i> .2014; 8:342–358. https://doi.org/10.1016/j.jcct.2014.07.003
667.	Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. <i>JACC Cardiovasc Imaging</i> . 2009;2(4):404-411. doi:10.1016/j.jcmg.2008.11.015
668.	Min JK, Dunning A, Lin FY et al. Age- and sexrelated differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (CoronaryCTAngiographyEvaluationfor Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known

	coronary artery disease. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2011; 58:849–860. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.074
669.	Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. <i>N Engl J Med.</i> 2015; 372:1291–1300. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415516
670.	SCOT-HEART Investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. <i>Lancet.</i> 2015; 385:2383–2391. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60291-4
671.	Веселова Т.Н., Терновой С.К., Чеповский А.М., и соавт. Оценка фракционного резерва кровотока по данным компьютерной томографии: сравнение расчетных показателей с результатами инвазивных измерений. <i>Кардиология.</i> 2021; 61(7): 28-35. doi: 10.18087/cardio.2021.7.n1540
672.	Веселова Т.Н., Омаров Ю.А., Шахнович Р.М., и соавт. Диагностическая эффективность перфузионной компьютерной томографии миокарда и неинвазивного измерения фракционного резерва кровотока по данным компьютерной томографической ангиографии <i>Российский электронный журнал лучевой диагностики.</i> 2020; 10 (3);150-156. doi: 10.21569/2222-7415-2020-10-2-71-77
673.	Celeng C, Leiner T, Maurovich-Horvat P. Anatomical and functional computed tomography for diagnosing hemodynamically significant coronary artery disease: a meta-analysis. <i>JACC Cardiovasc Imaging.</i> 2019; 12:1316–1325. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.022
674.	Nørgaard BL, Terkelsen CJ, Mathiassen ON et al. Coronary CT angiographic and flow reserve-guided management of patients with stable ischemic heart disease. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2018; 72:2123–2134. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.043
675.	Lu MT, Ferencik M, Roberts RS et al. Noninvasive FFR derived from coronary CT angiography: management and outcomes in the PROMISE trial. <i>JACC Cardiovasc Imaging.</i> 2017; 10:1350–1358. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.11.024 Herz 5 · 2020 419
676.	Douglas PS, De Bruyne B, Pontone G et al. 1-year outcomes of FFR CT-guided care in patients with suspected coronary disease. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2016; 68:435–445. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.057
677.	Ершова А.И., Балахонова Т.В., Мешков А.Н., и соавт. Распространенность атеросклероза сонных и бедренных артерий среди населения Ивановской области: исследование АТЕРОГЕН-Иваново. <i>Кардиоваскулярная терапия и профилактика.</i> 2021;20(5):2994. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2994
678.	Генкель В.В., Кузнецова А.С., Лебедев Е.В., Шапошник И.И. Прогностическая значимость атеросклеротического поражения одного или двух сосудистых бассейнов у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. <i>Кардиоваскулярная терапия и профилактика.</i> 2021;20(2):2669. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2669
679.	Ершова А.И., Мешков А.Н., Деев А.Д. и соавт. Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях как маркер риска развития сердечно-сосудистых событий в популяции среднего возраста. <i>Кардиоваскулярная терапия и профилактика.</i> 2018;17(4):34-39. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-34-39
680.	Inaba, Y. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis / Y. Inaba, J. A. Chen, S. R. Bergmann // <i>Atherosclerosis.</i> – 2012. – Vol. 220. – № 1. – P. 128–133

681.	Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А и соавт. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(3):82-86. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-3-82-86
682.	Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, et al. Recommendations for the Assessment of Carotid Arterial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2020 Aug;33(8):917-933. doi: 10.1016/j.echo.2020.04.021
683.	Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. Cerebrovasc Dis. 2012;34(4):290-296. doi:10.1159/000343145
684.	А. И. Ершова, Т. В. Балахонова, А. А. Иванова и соавт. Проблема стратификации сердечно-сосудистого риска в зависимости от выраженности атеросклероза сонных и бедренных артерий/ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 75–81
685.	M. Plichart, D. S. Celermajer, M. Zureik, et al. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study / Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 219. – № 2. – P. 917–924
686.	E. Bérard, V. Bongard, J. B. Ruidavets, et al. Pulse wave velocity , pulse pressure and number of carotid or femoral plaques improve prediction of cardiovascular death in a population at low risk / J Hum Hypertens. – 2013. – Vol. 27. – № 9. – P. 529–534
687.	J. F. Polak, M. Szklo, R. A. Kronmal, et al. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis / J Am Heart Assoc. – 2013. – Vol. 2. – № 2. – P. 1–11
688.	Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018;39(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095
689.	L. Davidsson, B. Fagerberg, G. Bergström et al. Ultrasound-assessed plaque occurrence in the carotid and femoral arteries are independent predictors of cardiovascular events in middle-aged men during 10 years of follow-up / Atherosclerosis. Atherosclerosis, – 2010. – Vol. 209. – № 2. – P. 469–473
690.	Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010;55:1318-1327
691.	Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse

	wave velocity. J Hypertens. 2012;30(3):445-448. doi:10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0
692.	Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2014;63(7):636-646. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.063
693.	McDermott MM, Greenland P, Liu K, et al. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. <i>Ann Intern Med</i> 2002;136:873883
694.	Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. <i>Arch Intern Med</i> 2006;166:529-535
695.	Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a metaanalysis. <i>JAMA</i> 2008;300:197208
696.	Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Screening for Abdominal Aortic Aneurysm: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. <i>JAMA.</i> 2019 Dec 10;322(22):2211-2218. doi: 10.1001/jama.2019.18928
697.	Glauser F, Mazzolai L, Darioli R, Depairon M. Interaction between widening of diameter of abdominal aorta and cardiovascular risk factors and atherosclerosis burden. <i>Intern Emerg Med.</i> 2014 Jun;9(4):411-7. doi: 10.1007/s11739-013-0941-y
698.	Altobelli E, Rapacchietta L, Profeta VF, Fagnano R. Risk Factors for Abdominal Aortic Aneurysm in Population-Based Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Int J Environ Res Public Health.</i> 2018 Dec 10;15(12):2805. doi: 10.3390/ijerph15122805
699.	Genkel V, Kuznetcova A, Shaposhnik I. Relationship between the abdominal aortic diameter and carotid atherosclerosis in middle-aged patients without established atherosclerotic cardiovascular diseases. <i>Int Angiol.</i> 2021 Apr;40(2):131-137. doi: 10.23736/S0392-9590.21.04493-X
700.	Vallabhaneni SR. Final follow-up of the Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) randomized trial of abdominal aortic aneurysm screening. <i>Br J Surg.</i> 2012 Dec;99(12):1656. doi: 10.1002/bjs.8941
701.	Ying AJ, Affan ET. Abdominal Aortic Aneurysm Screening: A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Cost. <i>Ann Vasc Surg.</i> 2019 Jan;54:298-303.e3. doi: 10.1016/j.avsg.2018.05.044
702.	Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2006 Mar 21;47(6):1239-312. doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.009. PMID: 16545667

703.	Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). <i>Eur Heart J</i> . 2014 Nov 1;35(41):2873-926. doi: 10.1093/eurheartj/ehu281.
704.	Балахонова Т.В., Ершова А.И., Ежов М.В. и соавт. Фокусированное ультразвуковое исследование сосудов. Консенсус российских экспертов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(7):3333. doi:10.15829/1728-8800-2022-3333. EDN WLJEHZ
705.	Chaikof EL, Brewster DC, Dalman RL, et al. Society for Vascular Surgery. The care of patients with an abdominal aortic aneurysm: the Society for Vascular Surgery practice guidelines. <i>J Vasc Surg</i> . 2009;50(4)(suppl):S2-S49. doi:10.1016/j.jvs.2009.07.002
706.	Lane DA, Skjoth F, Lip GYH, Larsen TB, Kotecha D. Temporal Trends in Incidence, Prevalence, and Mortality of Atrial Fibrillation in Primary Care. <i>J AmHeart Assoc</i> 2017;6:e005155
707.	Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. <i>BMJ</i> 2016;532:h7013
708.	Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. <i>Nat Rev Cardiol</i> 2016;13:321-332
709.	Mou L, Norby FL, Chen LY, et al. Lifetime Risk of Atrial Fibrillation by Race and Socioeconomic Status: ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). <i>Circ Arrhythm Electrophysiol</i> 2018;11:e006350
710.	Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и соавт. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Одобрено на заседании Научно-практического совета Минздрава Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594
711.	Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. <i>Stroke</i> 1996;27:1760-1764
712.	Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. <i>Eur Heart J</i> 2021;42:373-498
713.	Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. <i>Ann Intern Med</i> 2013;158:338-346
714.	Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. <i>Eur Heart J</i> 2013;34:1061-1067
715.	Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved Outcomes by Integrated Care of Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation Using the

	Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. <i>Am J Med</i> 2018;131:1359-1366 e1356
716.	Yoon M, Yang PS, Jang E, et al. Improved Population-Based Clinical Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation by Compliance with the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway for Integrated Care Management: A Nationwide Cohort Study. <i>Thromb Haemost</i> 2019;19:1695-1703
717.	Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GYH. Integrated Care Management of Patients With Atrial Fibrillation and Risk of Cardiovascular Events: The ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway in the ATHERO-AF Study Cohort. <i>Mayo Clin Proc</i> 2019;94:1261-1267
718.	Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, Violi F, Lip GY. ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway and Healthcare Costs in Atrial Fibrillation: The ATHERO-AF Study. <i>Am J Med</i> 2019;132:856-861
719.	Stewart S, Ball J, Horowitz JD et al. Standard versus atrial fibrillation-specific management strategy (SAFETY) to reduce recurrent admission and prolong survival: pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. <i>Lancet</i> . 2015;385:775–84
720.	An J, Niu F, Zheng C et al. Warfarin Management and Outcomes in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Within an Integrated Health Care System. <i>J Manag Care Spec Pharm</i> . 2017;23:700–712
721.	Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, et al. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. <i>N Engl J Med</i> 2020;382:20-28
722.	Conen D, Albert CM. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: how much is too much? <i>J Am Coll Cardiol</i> 2014;64:290-292
723.	Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2014;64:281-289
724.	Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW, Allison TG, Milani RV. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. <i>Mayo Clin Proc</i> 2009;84:373-383
725.	Mont L. Arrhythmias and sport practice. <i>Heart</i> 2010;96:398-405
726.	Menezes AR, Lavie CJ, De Schutter A, et al. Lifestyle modification in the prevention and treatment of atrial fibrillation. <i>Prog Cardiovasc Dis</i> 2015;58:117-125
727.	Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Viitasalo M. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. <i>BMJ</i> 1998;316:1784-1785
728.	Baldesberger S, Bauersfeld U, Candinas R, et al. Sinus node disease and arrhythmias in the long-term follow-up of former professional cyclists. <i>Eur Heart J</i> 2008;29:71-78
729.	Molina L, Mont L, Marrugat J, et al. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. <i>Europace</i> 2008;10:618-623
730.	Nielsen JR, Wachtell K, Abdulla J. The Relationship Between Physical Activity and Risk of Atrial Fibrillation-A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Atr Fibrillation</i> 2013;5:789
731.	Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in

	patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. JAMA 2013;310:2050-2060
732.	Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. J Am Coll Cardiol 2014;64:2222-2231
733.	Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). J Am Coll Cardiol 2015;65:2159-2169
734.	Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, et al. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study. J Am Coll Cardiol 2015;66:985-996
735.	Lip GYH, Coca A, Kahan T, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). Europace 2017;19:891-911
736.	Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Hypertension. Hypertension 2017;70:854-861
737.	Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, et al. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2014;7:620-625
738.	Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, et al. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Review. JAMA Cardiol 2018;3:532-540
739.	Holmqvist F, Guan N, Zhu Z, et al, ORBIT-AF Investigators. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation-Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). Am Heart J 2015;169:647-654 e642
740.	Qureshi WT, Nasir UB, Alqalyoobi S, et al. Meta-Analysis of Continuous Positive Airway Pressure as a Therapy of Atrial Fibrillation in Obstructive Sleep Apnea. Am J Cardiol 2015;116:1767-1773
741.	Shukla A, Aizer A, Holmes D, et al. Effect of Obstructive Sleep Apnea Treatment on Atrial Fibrillation Recurrence: A Meta-Analysis. JACC Clin Electrophysiol 2015;1:41-51
742.	Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). Am J Cardiol 2014;114:1217-1222
743.	Donnellan E, Aagaard P, Kanj M, et al. Association Between Pre-Ablation Glycemic Control and Outcomes Among Patients With Diabetes Undergoing Atrial Fibrillation Ablation. JACC Clin Electrophysiol 2019;5:897-903
744.	Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al, Authors/Task Force Members, Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2016;18:891-975

745.	Терещенко С. Н., Галявич А. С., Ускач Т. М. и соавт. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083
746.	Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, et al, RACE 3 Investigators. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. Eur Heart J 2018;39:2987-2996
747.	Long L, Mordi IR, Bridges C, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2019;1:CD003331
748.	Khan H, Kella D, Rauramaa R, et al. Cardiorespiratory fitness and atrial fibrillation: A population-based follow-up study. Heart Rhythm 2015;12:1424-1430
749.	Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014;45:2160-2236
750.	Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. Int J Stroke 2014;9:840-855
751.	Ornello R, Degan D, Tiseo C et al. Distribution and temporal trends from 1993 to 2015 of ischemic stroke subtypes: a systematic review and meta-Analysis. Stroke 2018;49:814-819
752.	Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere et al. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. Lancet Neurol 2018;17:232-240
753.	Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007;146:857-867
754.	Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 1994;154:1449-1457
755.	Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-1151
756.	Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013;369:2093-2104
757.	Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981-992
758.	Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. Eur Stroke J 2019;4:198-223
759.	Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883-891
760.	Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009;373:1849-1860

761.	CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). <i>Lancet</i> 1996;348:1329-1339
762.	Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. <i>BMJ</i> 2002;324:71-86
763.	ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2006;367:1665-1673
764.	Sacco RL, Diener HC, Yusuf S et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. <i>N Engl J Med</i> 2008;359:1238-1251
765.	Johnston SC, Amarenco P, Albers GW et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. <i>N Engl J Med</i> 2016;375:35-43
766.	SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. <i>N Engl J Med</i> 2012;367:817-825
767.	Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. <i>N Engl J Med</i> 2006;354:1706-1717
768.	Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> 2004;364:331-337
769.	Johnston SC, Easton JD, Farrant M et al. Neurological Emergencies Treatment Trials Network, the POINT Investigators. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. <i>N Engl J Med</i> 2018;379:215-225
770.	Wang Y, Wang Y, Zhao X et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. <i>N Engl J Med</i> 2013;369:11-19
771.	Liu M, Counsell C, Sandercock P. Anticoagulants for preventing recurrence following ischaemic stroke or transient ischaemic attack. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2000:CD000248
772.	Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. <i>N Engl J Med</i> 2001;345:1444-1451
773.	Amarenco P, Denison H, Evans SR et al. Ticagrelor added to aspirin in acute nonsevere ischemic stroke or transient ischemic attack of atherosclerotic origin. <i>Stroke</i> 2020;51:3504-3513
774.	Johnston SC, Amarenco P, Denison H et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. <i>N Engl J Med</i> 2020;383:207-217
775.	Diener HC, Sacco RL, Easton JD et al. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. <i>N Engl J Med</i> 2019;380:1906-1917
776.	Hart RG, Sharma M, Mundl H et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. <i>N Engl J Med</i> 2018;378:2191-2201
777.	PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. <i>Chin Med J (Engl)</i> 1995;108:710-717
778.	Wang WT, You LK, Chiang CE et al. Comparative effectiveness of blood pressure-lowering drugs in patients who have already suffered from stroke: traditional and bayesian network metaanalysis of randomized trials. <i>Medicine (Baltimore)</i> 2016;95:e3302

779.	Odden MC, McClure LA, Sawaya BP et al. Achieved blood pressure and outcomes in the secondary prevention of small subcortical strokes trial. <i>Hypertension</i> 2016;67:63-69
780.	PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. <i>Lancet</i> 2001; 358: 1033–41
781.	Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. <i>N Engl J Med</i> 2006;355:549-559
782.	Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ et al. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. <i>Stroke</i> 2003;34:1126-1129
783.	Bernick C, Kuller L, Dulberg C et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. <i>Neurology</i> 2001;57:1222-1229
784.	DeBette S, Beiser A, DeCarli C et al. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study. <i>Stroke</i> 2010;41:600-606
785.	Katsanos AH, Filippatou A, Manios E, et al. Blood Pressure Reduction and Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Metaregression Analysis of Randomized Clinical Trials. <i>Hypertension</i> 2017;69:171179
786.	Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2012 Update: A Report From the American Heart Association. <i>Circulation</i> 2012; 125: 2-220
787.	Шальнова СА, Деев АД. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики). <i>Кардиоваскулярная терапия и профилактика</i> 2011; 10(6): 5-10
788.	Kerr M, Bray B, Medcalf J, et al. Estimating the financial cost of chronic kidney disease to the NHS in England. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2012; 27(3): 73-80
789.	Coresh J, Stevens L, Levey A. Chronic kidney disease is common: What do we do next? <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2008; 23(8): 1122-1125
790.	Xu R, Zhang L, Zhang P, et al. Comparison of the prevalence of chronic kidney disease among different ethnicities: Beijing CKD survey and American NHANES. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2009;24(4): 1220-6
791.	McClellan WM, Resnick B, Lei L, et al. Prevalence and Severity of Chronic Kidney Disease and Anemia in the Nursing Home Population. <i>J Am Med Dir Assoc</i> 2010; 11: 33-41
792.	GBD 2016 CausesofDeathCollaborators. Global, regional, and national agesex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. <i>Lancet</i> 2017;390:1151-1210
793.	Amann K, Wanner C, Ritz E. Cross-Talk between the kidney and the cardiovascular system. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2006; 17; 2112-2119
794.	Zoccali C, Goldsmith D, Agarwal R et al. The complexity of the cardio–renal link: taxonomy, syndromes, and diseases. <i>Kidney Intern Suppl</i> 2011; 1: 2-5
795.	Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. <i>BMC Public Health</i> 2008; 8: 117
796.	Zoccali C, Kramer A, Jager KJ. Epidemiology of CKD in Europe: an uncertain scenario. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2010; 25: 1731-1733
797.	Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. <i>Circulation</i> 2007; 116: 85-97

798.	Henry RM, Kostense PJ, Bos G, et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. <i>Kidney Int</i> 2002; 62: 1402-1407
799.	Schillaci G, Reboldi G, Verdecchia P. High-normal serum creatinine concentration is a predictor of cardiovascular risk in essential hypertension. <i>Arch Intern Med</i> 2001; 161: 886-891
800.	Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. <i>Kidney Int</i> 1999; 56: 2214-2219
801.	Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. <i>N Engl J Med</i> 2004; 351: 1296-1305
802.	Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). <i>J Am Soc Nephrol</i> 2002;13(5): 1338-1349
803.	Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. <i>Am J Kidney Dis</i> 1998; 32: 112-119
804.	Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. <i>N Engl J Med</i> 2004; 351: 1285-1295
805.	Herzog C. Kidney disease in cardiology. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2008; 23(8): 42-46
806.	Segura J, Garcia-Donair J, Praga M, et al. Chronic kidney disease as a situation of high added risk in hypertensive patients. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2006; 17(2): 136-140
807.	Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes: a collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. <i>Kidney Int</i> 2011; 80(1): 93-104
808.	Latchamsetty R, Fang J, Kline-Rogers E, et al. Prognostic Value of Transient and Sustained Increase in In-Hospital Creatinine on Outcomes of Patients Admitted With Acute Coronary Syndrome. <i>Am J Cardiol</i> 2007; 99 (7): 939-942
809.	Ronco C, Bellomo R, McCullough PA. Cardiorenal syndromes in critical care. <i>Contrib Nephrol</i> 2010; 165: 366
810.	Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. <i>Kidney Int</i> 2012; 81: 819-825
811.	Piccinni P, Cruz DN, Gramaticopolo S, et al. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT)/NEFROINT investigators. <i>Minerva Anestesiol</i> 2011; 77: 1072-1083
812.	Kolhe NV, Muirhead AW, Wilkes SR, et al. National trends in acute kidney injury requiring dialysis in England between 1998 and 2013. <i>Kidney Int</i> 2015; 29. doi: 10.1038/ki.2015.234
813.	van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. <i>Kidney Int</i> 2011; 79(12): 1341-1352
814.	Dzaye O, Dudum R, Reiter-Brennan C, Kianoush S, Tota-Maharaj R, Cainzos Achirica M, Blaha MJ. Coronary artery calcium scoring for individualized cardiovascular risk estimation in important patient subpopulations after the

	2019AHA/ACC primary prevention guidelines. ProgCardiovasc Dis 2019;62:423-430
815.	Chen J, Budoff MJ, Reilly MP, et al, CRIC Investigators. Coronary Artery Calcification and Risk of Cardiovascular Disease and Death Among Patients With Chronic Kidney Disease. JAMA Cardiol2017;2:635-643
816.	Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, et al. Subclinical atherosclerosis measures for cardiovascular prediction in CKD. J Am SocNephrol2015;26:439-447
817.	Смирнов А.В., Ватазин А.В., Добронравов В.А. и соавт. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Нефрология; 2021; 25(5); 10-84 doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-84
818.	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int (Suppl) 2013; 3: 1-150
819.	KuE, SarnakMJ, TotoR., et al. Effect of Blood Pressure Control on Long-Term Risk of End-Stage Renal Disease and Death Among Subgroups of Patients With Chronic Kidney Disease. J Am Heart Assoc 2019;8(16):e012749. doi: 10.1161/J AH A. 119.012749 0003
820.	Huang Q, Li K, Li M, Xu G. Comparisons of Three Main Treatments on Renoprotective Effects in Diabetes Mellitus. Iran J Kidney Dis. 2019 Jan;13(1):36-47. PMID: 30851718
821.	Xie X, Liu Y, Perkovic V, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. Am J Kidney Dis. 2016 May;67(5):728-741. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.10.011. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26597926
822.	GiuglianoD, BellastellaG, LongoM, et al. Relationship between improvement of glycaemic control and reduction of major cardiovascular events in 15 cardiovascular outcome trials: A meta-analysis with meta-regression. Diabetes ObesMetab. 2020;22:1397-405
823.	Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, CREDENCE Trial Investigators, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2019;380:2295-2306
824.	Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2020;383:1436-1446
825.	Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes LipidGuideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. KidneyInt2014;85:1303_1309
826.	Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Herrington WG, Emberson J, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol2016;4:829-839
827.	Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial [published correction appears in J Am Coll Cardiol. 2019 Aug 27;74(8):1162-1166]. J Am Coll Cardiol. 2019;73(23):2961-2970. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.513

828.	de Weerd M, Greving JP, de Jong AW, Buskens E, Bots ML. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and metaregression analysis. <i>Stroke</i> 2009;40:1105-1113
829.	Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. <i>Lancet</i> 2013;382:1329–1340
830.	Shadman R, Criqui MH, Bundens WP, et al. Subclavian artery stenosis: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2004;44:618–623
831.	Giannopoulos A, Kakkos S, Abbott A, et al. Long-term mortality in patients with asymptomatic carotid stenosis: implications for statin therapy. <i>Eur J Vasc Endovasc Surg</i> 2015;50:573–582
832.	Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. <i>Circ Res</i> 2015;116:1509–1526
833.	American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers. <i>Clin Diabetes</i> 2015 ; 33 (2):97-111
834.	Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 597н от 19 августа 2009 года «Об организации деятельности центров здоровья по формированию здорового образа жизни у граждан Российской Федерации, включая сокращение потребления алкоголя и табака». http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/orders/930
835.	Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. <i>Ultrasound Med Biol</i> 1996;22:391–398
836.	Stoffers HE, Kester AD, Kaiser V, et al. The diagnostic value of the measurement of the ankle-brachial systolic pressure index in primary health care. <i>J Clin Epidemiol</i> 1996;49:1401–1405
837.	Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. <i>Expert Rev Cardiovasc Ther</i> 2008;6:883-895
838.	Mazari FA, Khan JA, Samuel N, et al. Long-term outcomes of a randomized clinical trial of supervised exercise, percutaneous transluminal angioplasty or combined treatment for patients with intermittent claudication due to femoropopliteal disease. <i>Br J Surg</i> 2017;104:7683
839.	Fakhry F, Spronk S, van der Laan L, et al. Endovascular Revascularization and Supervised Exercise for Peripheral Artery Disease and Intermittent Claudication: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> 2015;314:1936-1944
840.	Jansen SCP, Hoorweg BBN, Hoeks SE, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of supervised exercise therapy on modifiable cardiovascular risk factors in intermittent claudication. <i>J Vasc Surg</i> 2019;69:12931308 e1292
841.	Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, et al. Outcomes Among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International VErampil-SR/Trandolapril STudy. <i>Hypertension</i> 2010;55:4853
842.	Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. <i>BMJ</i> 2009;338:b1665
843.	Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of

	arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). <i>J Hypertens</i> 2013;31:1281-1357
844.	Singh S, Armstrong EJ, Sherif W, et al. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. <i>Vasc Med</i> 2014;19:307-314
845.	Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, et al. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. <i>Eur Heart J</i> 2004;25:1724
846.	Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. <i>Am J Epidemiol</i> 1992;135:331-340
847.	Malgor RD, Alahdab F, Elraiyah TA, et al. A systematic review of treatment of intermittent claudication in the lower extremities. <i>J Vasc Surg</i> 2015;61(3):54-73
848.	Schmit K, Dolor RJ, Jones WS, et al. Comparative effectiveness review of antiplatelet agents in peripheral artery disease. <i>J Am Heart Assoc</i> 2014;3:e001330
849.	Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, et al. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. <i>Eur J Vasc Endovasc Surg</i> 2009;38:463-474
850.	Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al, REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. <i>Eur Heart J</i> 2014;35:2864-2872.
851.	Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, et al. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2016;67:353-361
852.	Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). <i>Circulation</i> 2018;137:338-350
853.	Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients [published correction appears in 2000 May 4;342(18):1376] [published correction appears in <i>N Engl J Med</i> 2000 Mar 9;342(10):748]. <i>N Engl J Med</i> . 2000;342(3):145-153. doi:10.1056/NEJM200001203420301
854.	Shahin Y, Barnes R, Barakat H, Chetter IC. Meta-analysis of angiotensin converting enzyme inhibitors effect on walking ability and ankle brachial pressure index in patients with intermittent claudication. <i>Atherosclerosis</i> 2013;231:283-290
855.	Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Arch Intern Med</i> 1991;151:1769-1776
856.	Mueller C., McDonald K., de Boer R.A., et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. <i>Eur J Heart Fail</i> . 2019 Jun;21(6):715-731

857.	Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. <i>Eur J Heart Fail</i> 2021;23:352-380
858.	Phillips CO, Wright SM, Kern DE, et al. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. <i>JAMA</i> 2004;291:1358-1367
859.	Stewart S, Vandenbroek AJ, Pearson S, et al. Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. <i>Arch Intern Med</i> 1999;159:257-261
860.	McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, et al. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2004;44:810-819
861.	Feltner C, Jones CD, Cene CW, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. <i>Ann Intern Med</i> 2014;160:774-784
862.	Horwich TB, Hamilton MA, MacLellan WR, et al. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. <i>J Card Fail</i> 2002;8:216-224
863.	Greene SJ, Vaduganathan M, Lupi L, et al. EVEREST Trial Investigators. Prognostic significance of serum total cholesterol and triglyceride levels in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction (from the EVEREST Trial). <i>Am J Cardiol</i> 2013;111:574-581
864.	Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, et al. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. <i>Am J Cardiol</i> 2015;115:1428-1434; Gupta PP, Fonarow GC, Horwich TB. Obesity and the obesity paradox in heart failure. <i>Can J Cardiol</i> 2015;31:195-202
865.	Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. <i>Circ Heart Fail</i> 2015;8:33-40
866.	O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. <i>JAMA</i> 2009;301:1439-145
867.	Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2014:CD003331
868.	CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). <i>N Engl J Med</i> 1987;316:1429-1435
869.	Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. <i>JAMA</i> 1995;273:1450-1456
870.	Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on

	morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. <i>Circulation</i> 1999;100:2312-2318
871.	SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. <i>N Engl J Med</i> 1991;325:293-302
872.	DeVore AD, Braunwald E, Morrow DA, et al. PIONEER-HF Investigators. Initiation of Angiotensin-Neprilysin Inhibition After Acute Decompensated Heart Failure: Secondary Analysis of the Open-label Extension of the PIONEER-HF Trial. <i>JAMA Cardiol</i> 2020;5:202-207
873.	Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. <i>Eur J Heart Fail</i> 2019;21:998-1007
874.	Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. <i>JAMA</i> 2000;283:1295-1302
875.	Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. <i>N Engl J Med</i> 2001;344:1651-1658
876.	Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. <i>N Engl J Med</i> 1996;334:1349-1355
877.	MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). <i>Lancet</i> 1999;353:2001-2007
878.	Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. <i>Circulation</i> 2002;106:2194-2199
879.	CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. <i>Lancet</i> 1999;353:9-13
880.	Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). <i>Eur Heart J</i> 2005;26:215-225
881.	Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. <i>N Engl J Med</i> 1999;341:709-717
882.	Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. <i>N Engl J Med</i> 2011;364:11-21
883.	McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, et al. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. <i>Circulation</i> 2020;141:338-351

884.	Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, et al. ASIAN-HF investigators. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. <i>Lancet</i> 2019;394:1254-1263
885.	Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. <i>Lancet</i> 2003;362:772-776
886.	Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. <i>N Engl J Med</i> 2020;382:1883-1893
887.	Faris RF, Flather M, Purcell H, et al. Diuretics for heart failure. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2012:CD003838
888.	Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. <i>Int J Cardiol</i> 2002;82:149-158
889.	Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. <i>Lancet</i> 2010;376:875-885
890.	Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2012;59:1938-1945
891.	Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. <i>N Engl J Med</i> 1986;314:1547-1552
892.	Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. <i>N Engl J Med</i> 2009;361:2436-2448
893.	Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. <i>Eur Heart J</i> 2015;36:657-668
894.	van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. <i>Circulation</i> 2017;136:1374-1383
895.	Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Eur J Heart Fail</i> 2016;18:786-795
896.	Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. <i>N Engl J Med</i> 1997;336:525-533
897.	Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. <i>Lancet</i> 2020;396:1895-1904
898.	Badran M, Yassin BA, Fox N, Laher I, Ayas N. Epidemiology of Sleep Disturbances and Cardiovascular Consequences. <i>Can J Cardiol</i> 2015;31:873-879
899.	Sofi F, Cesari F, Casini A, Macchi C, Abbate R, Gensini GF. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. <i>Eur J Prev Cardiol</i> 2014;21:57-64
900.	Ge L, Guyatt G, Tian J, et al. Insomnia and risk of mortality from all-cause, cardiovascular disease, and cancer: Systematic review and meta-analysis of

	prospective cohort studies. <i>Sleep Med Rev.</i> 2019;48:101215. doi:10.1016/j.smrv.2019.101215
901.	Yin J, Jin X, Shan Z, et al. Relationship of Sleep Duration With All-Cause Mortality and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. <i>J Am Heart Assoc.</i> 2017;6(9):e005947. Published 2017 Sep 9. doi:10.1161/JAHA.117.005947
902.	Kerkhof GA. Epidemiology of sleep and sleep disorders in The Netherlands. <i>Sleep Med.</i> 2017 Feb;30:229-239. doi: 10.1016/j.sleep.2016.09.015. Epub 2016 Nov 5. PMID: 28215254
903.	Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. <i>Chest.</i> 2014 Nov;146(5):1387-1394. doi: 10.1378/chest.14-0970. PMID: 25367475
904.	Lichstein KL, Taylor DJ, McCrae CS, Petrov ME. Insomnia: epidemiology and risk factors. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds.) <i>Principles and Practice of Sleep Medicine.</i> 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016; p. 761–768
905.	Bankier B, Januzzi JL, Littman AB. The high prevalence of multiple psychiatric disorders in stable outpatients with coronary heart disease. <i>Psychosom Med</i> 2004;66:645-50
906.	Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AJ. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. <i>Sleep</i> 2007;30:213-218
907.	Fernandez-Mendoza J., Vgontzas A.N., Liao D. Insomnia with objective short sleep duration and incident hypertension: the Penn State cohort. <i>Hypertension.</i> 2012;60(4):929–935
908.	Gangwisch J.E., Malaspina D., Posner K. Insomnia and sleep duration as mediators of the relationship between depression and hypertension incidence. <i>Am J Hypertens.</i> 2010;23(1):62–69
909.	Laugsand L.E., Vatten L.J., Platou C., Janszky I. Insomnia and the risk of acute myocardial infarction: a population study. <i>Circulation.</i> 2011;124(19):2073–2081
910.	Coryell V.T., Ziegelstein R.C., Hirt K., Quain A., Marine J.E., Smith M.T. Clinical correlates of insomnia in patients with acute coronary syndrome. <i>Int Heart J.</i> 2013;54(5):258–265
911.	Cappuccio F.P., Cooper D., D'Elia L., Strazzullo P., Miller M.A. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. <i>Eur Heart J.</i> 2011;32(12):1484–1492
912.	Mallon L., Broman J.E., Hetta J. Sleep complaints predict coronary artery disease mortality in males: a 12-year follow-up study of a middle-aged Swedish population. <i>J Intern Med.</i> 2002;251(3):207–216
913.	Laugsand L.E., Strand L.B., Platou C., Vatten L.J., Janszky I. Insomnia and the risk of incident heart failure: a population study. <i>Eur Heart J.</i> 2014;35(21):1382–1393
914.	Javaheri S., Blackwell T., Ancoli-Israel S., Ensrud K.E., Stone K.L., Redline S. Sleep-disordered breathing and incident heart failure in older men. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2016;193(5):561–568
915.	Bathgate C.J., Edinger J.D., Wyatt J.K., Krystal A.D. Objective but not subjective short sleep duration associated with increased risk for hypertension in individuals with insomnia. <i>Sleep.</i> 2016;39(5):1037–1045
916.	Morin C.M., Belleville G., Belanger L., Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. <i>Sleep.</i> 2011;34(5):601–608

917.	Javaheri S, Redline S, Insomnia and risk of cardiovascular disease, CHEST (2017), doi: 10.1016/j.chest.2017.01.026
918.	Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. Consilium Medicum. Неврология и Ревматология (Прил.). 2016; 2: 41–51
919.	Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. Lancet Respir Med. 2019;7(8):687-698. doi:10.1016/S2213-2600(19)30198-5
920.	Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Фильченко И.А., и соавт. Жалобы на нарушения дыхания во сне и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в регионах России: данные исследования ЭССЕ-РФ. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):152-158. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-152-158
921.	Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. J N Engl J Med. 2000;342(19):1378
922.	Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. PLoS Med. 2009;6(8):e1000132. Epub 2009 Aug 18
923.	Cadby G, McArdle N, Briffa T, et al. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. Chest. 2015;148(4):945
924.	Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. Circulation. 2010;122(4):352. Epub 2010 Jul 12
925.	Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(3):479–504
926.	Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, et al. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med. 2019 Feb 15;15(2):335-343. doi: 10.5664/jcsm.7640. PMID: 30736887; PMCID: PMC6374094
927.	Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, et al. Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed. Multidisciplinary Clinical Management Strategy. J Am Heart Assoc . 2019;8:e010440
928.	McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. N Engl J Med. 2016;375(10):919-931. doi:10.1056/NEJMoa1606599
929.	Collen J, Lettieri C, Wickwire E, Holley A. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease, a story of confounders! Sleep Breath 2020;24:1299-1313
930.	Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S; INCOSACT Initiative (International Collaboration of Sleep Apnea Cardiovascular Trialists). Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. Circulation. 2017 Nov 7;136(19):1840-1850 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029400. PMID: 29109195; PMCID: PMC5689452

931.	Kasiakogias A, Tsioufis C, Thomopoulos C, Tousoulis D. Effects of continuous . positive airway pressure on blood pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnoea. <i>J Hypertens</i> 2014;32:2279-2280
932.	А. В. Аксенова, О. А. Сивакова, Н. В. Блинова и соавт. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертензии / <i>Терапевтический архив</i> . – 2021. – Т. 93. – № 9. – С. 1018-1029. – DOI 10.26442/00403660.2021.09.201007
933.	Ревишвили А.Ш., Артюхина Е.А., Глезер М.Г., и соавт. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4448. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4448
934.	Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. РРО. 2021 https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2021.pdf
935.	Eisner M.D., Anthonisen N., Coultas D., et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2010;182:693–718. DOI: 10.1164/rccm.200811-1757ST
936.	Cohen A.J., Brauer M., Burnett R., et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. <i>The Lancet</i> , 2017;389(10082),1907-1918. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30505-6
937.	Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (2022 report). https://goldcopd.org/2022-gold-reports
938.	Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S., et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. <i>Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.</i> 2014; 9 (1): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283
939.	Григорьева Н Ю., Майоров, М В., Королёв, М.Е., Самолук М.О. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких. <i>Терапевтический архив</i> , 2019;91(1),43-47. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000027
940.	Чазова И.Е., Лазарева Н.В., Ощепкова Е.В. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: клиническая характеристика и эффективность лечения (по данным Национального регистра артериальной гипертензии). <i>Терапевтический архив</i> . 2019;91(3), 4-10. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000110
941.	Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet Respir Med.</i> 2015 Aug;3(8):631-639. doi:10.1016/S2213-2600(15)00241-6. Epub 2015 Jul 22
942.	ВОЗ 10 ведущих причин смерти в мире https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death
943.	Спирометрия. Методическое руководство, 2021. https://spulmo.ru/upload/spirometriya_16_12_2021_extEd.pdf?t=1
944.	Bednarek M., Maciejewski J., Wozniak M., Kuca P., Zielinski J. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. <i>Thorax.</i> 2008 May;63(5):402-407. doi: 10.1136/thx.2007.085456

945.	Wang LY, Zhu YN, Cui JJ, Yin KQ, Liu SX, Gao YH. Subclinical atherosclerosis risk markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. <i>Respir Med</i> 2017;123:18-27. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.12.004
946.	Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. <i>Eur Respir J</i> 2008;32:962-969. DOI: 10.1183/09031936.00012408
947.	Болотова Е.В., Являнская В.В., Дудникова А.В. Предикторы развития больших кардиоваскулярных событий у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ранними стадиями хронической болезни почек. <i>Кардиология</i> . 2019;59(35):52-60. doi.org/10.18087/cardio.2539
948.	Curkendall S.M., DeLuise C., Jones J.K., et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. <i>Ann Epidemiol</i> 2006;16:63-70. DOI: 10.1016/j.annepidem.2005.04.008
949.	Clarenbach C.F., Kohler M. Is COPD a Cardiovascular Risk Factor? <i>Praxic (Bern 1994)</i> : 2011 Jan 19; 100 (2): 85-90. DOI: 10.1024/1661-8157/a000411
950.	Don D. Sin, S.F. Paul Man. Pharmacotherapy for Mortality Reduction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <i>ProcAm Thorac Soc</i> : 2006;3:624-629. DOI: 10.1513/pats.200603-096SS
951.	Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. <i>Chest</i> 2005;128:2640-2646. DOI: 10.1378/chest.128.4.2640
952.	Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2002;166(3):333–339. DOI: 10.1164/rccm.2110093
953.	Fearny J.R., Rodrigues L.C., Smith C.J., Hubbard R.B., Gibson J.E. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. <i>Thorax</i> 2010;65:956-962. doi: 10.1136/thx.2009.128082
954.	Barnes P.J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Effects beyond the Lungs. <i>PLoS Med</i> 2010 Mar 16;7(3):e1000220. doi: 10.1371/journal.pmed.1000220
955.	Thomsen M., Dahl M., Lange P., Vestbo J., Nordestgaard B.G. Inflammatory Biomarkers and Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <i>AJRCCM</i> 2012; 186(10):982–988. https://doi.org/10.1164/rccm.201206-1113OC
956.	Soumagne T., Roche N., Guillien A., et al. Cardiovascular Risk in COPD. Deciphering the Contribution of Tobacco Smoking. <i>CHEST</i> 2020;157(4):834-845. doi: 10.1016/j.chest.2019.11.002
957.	Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2016;138(1):16-27. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.011
958.	Domej W., Oettl K., Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD – implications and relevance for treatment. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis</i> 2014;9:1207-1224. DOI: 10.2147/COPD.S51226
959.	Maclay J.D., McAllister D.A., Johnston S., et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. <i>Thorax</i> 2011;66:769-774. DOI: 10.1136/thx.2010.157529
960.	Miller B.E., Tal-Singer R., Rennard S.I., et al. Plasma Fibrinogen Qualification as a Drug Development Tool in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <i>Perspective</i>

	of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarker Qualification Consortium. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2016;193(6):607-613. doi:10.1164/rccm.201509-1722PP
961.	Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Каретникова В.Н., и соавт. Анализ выживаемости и исходы госпитального этапа у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. <i>Пульмонология.</i> 2014;(2):73-77. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-2-73-77
962.	Krahnke J.S., Abraham W.T., Adamson P.B., et al. Heart failure and respiratory hospitalizations are reduced in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease with the use of an implantable pulmonary artery pressure monitoring device. <i>Journal of cardiac failure.</i> 2015;21(3):240-249. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.12.008
963.	Leavitt B.J., Ross C.S., Spence B., et al. Long-term survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. <i>Circulation.</i> 2006;114(1_supplement), I-430-434. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000943
964.	Mascarenhas J., Lourenço P., Lopes R., Azevedo A., Bettencourt P. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications. <i>American heart journal.</i> 2008 Mar;155(3):521-525. doi: 10.1016/j.ahj.2007.10.040
965.	Kunisaki K.M., Dransfield M.T., Anderson J.A., et al. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2018;198(1):51-57. DOI: 10.1164/rccm.201711-2239OC
966.	Rothnie K.J., Connell O., Mullerova H., et al. Myocardial Infarction and Ischemic Stroke after Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <i>Ann Am Thorac Soc</i> 2018;15(8):935-946. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201710-815OC
967.	MacDonald M.I., Shafuddin E., King P.T., Chang C.L., Bardin P.G., Hancox R.J. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. <i>Lancet Respir Med</i> 2016;4(2):138-148. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00509-3
968.	Wang M., Lin E.P.Y., Huang L.C., Li C.Y., Shyr Y., Lai C.H. Mortality of cardiovascular events in patients with COPD and preceding hospitalization for acute exacerbation. <i>Chest.</i> 2020;158(3):973-985. DOI: 10.1016/j.chest.2020.02.046
969.	Adamson P.D., Anderson J.A., Brook R.D., et al. Cardiac troponin I and cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>Journal of the American College of Cardiology.</i> 2018;72(10):1126-1137. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.051
970.	Lahousse L, Tiemeier H, Ikram MA, Brusselle GG. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease: A comprehensive review. <i>Respir Med.</i> 2015;109(11):1371-1380. doi:10.1016/j.rmed.2015.07.014
971.	Morgan A.D., Sharma C., Rothnie K.J., Potts J., Smeeth L., Quint J.K. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke. <i>Ann Am Thorac Soc.</i> 2017;14(5):754-765. doi:10.1513/AnnalsATS.201611-932SR
972.	Goudis C.A., Konstantinidis A.K., Ntalas I.V., Korantzopoulos P. Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in chronic

	obstructive pulmonary disease. <i>Int J Cardiol.</i> 2015;199:264-273. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.06.096
973.	Buch P., Friberg J., Scharling H., Lange P., Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. <i>Eur Respir J</i> 2003;21(6):1012-1016. DOI: 10.1183/09031936.03.00051502
974.	Goudis C.A. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: An unknown relationship. <i>J Cardiol</i> 2017;69(5):699-705. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.12.013
975.	Konecny T., Somers K.R., Park J.Y., et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for ventricular arrhythmias independent of left ventricular function. <i>Heart Rhythm</i> 2018;15(6):832-838. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.09.042
976.	van den Berg M.E., Stricker B.H., Brusselle G.G., Lahousse L. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: A systematic review. <i>Trends Cardiovasc Med</i> 2016;26(7):606-613. DOI: 10.1016/j.tcm.2016.04.001
977.	Li J., Agarwal S.K., Alonso A., et al. Airflow obstruction, lung function, and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. <i>Circulation</i> 2014;129(9):971–980. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004050
978.	Johnson L.S., Juhlin T., Engstrom G., Nilsson P.M. Reduced forced expiratory volume is associated with increased incidence of atrial fibrillation: the Malmo Preventive Project. <i>Europace.</i> 2014;16(2):182–188. DOI: 10.1093/europace/eut255
979.	Chahal H., Heckbert S.R., Barr R.G., et al. Ability of reduced lung function to predict development of atrial fibrillation in persons aged 45 to 84 years (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis-Lung Study). <i>Am J Cardiol</i> 2015;115(12):1700–1704. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.03.018
980.	Konecny T., Park J.Y., Somers K.R., et al. Relation of chronic obstructive pulmonary disease to atrial and ventricular arrhythmias. <i>Am J Cardiol</i> 2014;114(2):272–277. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.04.030
981.	Mita N., Kuroda M., Miyoshi S., Saito S. Association of preoperative right and left ventricular diastolic dysfunction with postoperative atrial fibrillation in patients undergoing lung surgery: a prospective observational study. <i>J Cardiothorac Vasc Anesth</i> 2017 Apr;31(2):464-473. doi: 10.1053/j.jvca.2016.09.003
982.	Terzano C., Romani S., Conti V., Paone G., Oriolo F., Vitarelli A. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci</i> 2014;18(19):2908–2917
983.	Singh S., Loke Y.K., Enright P., Furberg C.D. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. <i>Thorax.</i> 2013;68(1):114-116. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201275
984.	Wilchesky M., Ernst P., Brophy J.M., Platt R.W., Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. <i>Chest.</i> 2012; 142(2):305-311. DOI: 10.1378/chest.11-1597/
985.	Wise R.A., Anzueto A., Cotton D., et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. <i>N Engl J Med.</i> 2013;369(16): 1491-1501
986.	Tashkin D.P., Fabbri L.M. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. <i>Respiratory research.</i> 2010; 11(1):149. DOI: 10.1186/1465-9921-11-149

987.	Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B., et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. <i>Thorax</i> . 2010;65(8):719-725. DOI: 10.1136/thx.2010.136077
988.	Vestbo J., Anderson J.A., Brook R.D., et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. <i>The Lancet</i> . 2016;387(10030): 1817-1826. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30069-1
989.	Wilchesky M., Ernst P., Brophy J.M., Platt R.W., Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 1: Saskatchewan cohort study. <i>Chest</i> . 2012;142(2):298-304. DOI: 10.1378/chest.10-2499
990.	Ohta K., Fukuchi Y., Grouse L., et al. A prospective clinical study of theophylline safety in 3810 elderly with asthma or COPD. <i>Respiratory medicine</i> . 2004;98(10):1016-1024. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.02.020
991.	COPD Working Group. Pulmonary rehabilitation for patients with chronic pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. <i>Ont Health Technol Assess Ser</i> . 2012;12(6):1-75. Epub 2012 Mar 1. PMID: 23074434; PMCID: PMC3384375
992.	Dransfield M.T., McAllister D.A., Anderson J.A., et al. Beta-blocker therapy and clinical outcomes in patients with moderate COPD and heightened cardiovascular risk: an observational sub-study of SUMMIT. <i>Annals of the American Thoracic Society</i> . 2018 May;15(5):608-614. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201708-626OC
993.	Celli B., Decramer M., Kesten S., et al. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> . 2009;180(10):948-955. DOI: 10.1164/rccm.200906-0876OC
994.	Tashkin D.P., Leimer I., Metzdorf N., Decramer M. Cardiac safety of tiotropium in patients with cardiac events: a retrospective analysis of the UPLIFT® trial. <i>Respiratory research</i> . 2015 Jun 2;16(1):65. DOI: 10.1186/s12931-015-0216-4
995.	Martinez F., Rabe K., Ferguson G., et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, doubleblind, multicenter, parallel-group study. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2021;203(5):553–564. DOI: 10.1164/rccm.202006-2618OC
996.	Lipson D.A., Crim C., Criner G.J., et al. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2020; 201:1508–1516. DOI: 10.1164/rccm.201911-2207OC
997.	Li C., Cheng W., Guo J., Guan W. Relationship of inhaled long-acting bronchodilators with cardiovascular outcomes among patients with stable COPD: a meta-analysis and systematic review of 43 randomized trials. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis</i> . 2019;14:799-808. DOI: 10.2147/COPD.S198288
998.	Horita N, Miyazawa N, Morita S, et al. Evidence suggesting that oral corticosteroids increase mortality in stable chronic obstructive pulmonary disease. <i>Resp Res</i> . 2014, 15: 37 . DOI: 10.1186/1465-9921-15-37.doi: 10.1186/1465-9921-15-37
999.	Walters JAE, Tan DJ, White CJ, et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2014, Issue 9. Art. No.: CD001288. DOI: 10.1002/14651858.CD001288.pub4.206

1000.	Barnes PJ. Glucocorticosteroids. <i>Handb Exp Pharmacol.</i> 2017;237:93-115. doi: 10.1007/164_2016_62. PMID: 27796513
1001.	Lofdahl C-G., Postma D.S., Pride N.B., Thorén A. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. 2007 Jun;29(6):1115-1119. doi: 10.1183/09031936.00128806
1002.	Krammer F., Smith G.J.D., Fouchier R.A.M., et al. Influenza (Primer). <i>Nature Reviews: Disease Primers.</i> 2018;4:3. DOI: 10.1038/s41572-018-0002-y
1003.	Williamson E., Walker A.J., Bhaskaran K.J., et al. OpenSAFELY: Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. <i>Nature.</i> 2020 Aug;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32640463; PMCID: PMC7611074
1004.	Tal-Singer R, Crapo JD. COPD at the Time of COVID-19: A COPD Foundation Perspective. <i>Chronic obstructive pulmonary diseases (Miami, Fla.).</i> 2020;7(2):73-75. DOI: 10.15326/jcopdf.7.2.2020.0149
1005.	Mehra M.R., Desai S.S., Kuy S., Henry T.D., Patel A.N. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. <i>N Engl J Med.</i> 2020;382(25):e102. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621
1006.	Clayton T.C., Thompson M., Meade T.W. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. <i>Eur. Heart J.</i> 2008;29:96–103. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm516
1007.	Shea K.M., Edelsberg J., Weycker D., et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. <i>Open Forum Infect Dis.</i> 2014 May 27;1(1):ofu024. DOI: 10.1093/ofid/ofu024
1008.	Soto-Gomez N., Anzueto A., Waterer G.W., Restrepo M.I., Mortensen E.M. Pneumonia: an arrhythmogenic disease? <i>Am J Med.</i> 2013 Jan;126(1):43-48. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.08.005
1009.	Corrales-Medina V.F., Alvarez K.N, Weissfeld L.A., et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. <i>JAMA</i> 2015;313: 264–274. DOI: 10.1001/jama.2014.18229
1010.	Corrales-Medina V.F., Taljaard M., et al. Intermediate and long-term risk of new-onset heart failure after hospitalization for pneumonia in elderly adults. <i>Am. Heart J.</i> 2015;170: 306–312
1011.	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 № 1122н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок" (Зарегистрирован 20.12.2021 № 66435
1012.	Havers F.P., Moro P.L., Hunter P., Hariri S., Bernstein H. Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccines: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2019. 2020 Jan 24;69(3):77-83. DOI: 10.15585/mmwr.mm6903a5
1013.	Eschenhagen T, Forse T, Ewer MS et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. <i>Eur. J. Heart Fail.</i> 2011;13(1):1-10. doi 10.1093/eurjhf/hfq213
1014.	Zamorano JL, Lancellotti P, Munioz DR, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC

	Committee for Practice Guidelines. <i>European Heart Journal</i> . 2016;37:2768–2801 doi:10.1093/eurheartj/ehw211
1015.	Lyon A R, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. <i>European Journal of Heart Failure</i> . 2020; 22:1945–1960. doi:10.1002/ejhf.1920
1016.	Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms [serial online]. <i>Front Oncol</i> . 2015;5:39
1017.	Eckel RH, Jakicic JMA, Jesus JM et al. 2013AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. <i>Circulation</i> . 2013;129 (25Suppl2):S76–99. (doi:10.1161/01.cir.0000437740.48606.dl
1018.	Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е., Емелина Е. И., и соавт. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. <i>Российский кардиологический журнал</i> . 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703; Larsen CM, Mulvagh SL. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. <i>Echo Res Prat</i> . 2017; 4:1:33-41. doi: 10.1530 / ERP-17-0013
1019.	Ferdinandy P, Baczkó I, Bencsik P, et al. Definition of hidden drug cardiotoxicity: Paradigm change in cardiac safety testing and its clinical implications. <i>Eur Heart J</i> 2019;40:1771–1777
1020.	Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American society of clinical oncology clinical practice guideline. <i>J Clin Oncol</i> 2017;35:893–911
1021.	Curigliano G, Lenihan D, Fradley M et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. <i>Ann Oncol</i> 2020;31:171–190
1022.	Celutkiene J, Pudil R, Lopez-Fernandez T et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). <i>Eur J Heart Fail</i> 2020;22:1504-1524
1023.	Bosch X, Rovira M, Sitges M et al Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). <i>J Am Coll Cardiol</i> 2013;61:2355-2362
1024.	Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Cancer</i> 2013;49:2900-2909

1025.	Food and Drug Administration. Drug Safety and Availability. FDA statement and dexrazoxan. Jul 20, 2011. Available at: http://www.fda/Drugs/DrugSafety/ucm263729.htm
1026.	Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В., и соавт. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). Евразийский кардиологический журнал. 2022; (1):6-79, https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-1-6-79
1027.	Маевская М. В., Котовская Ю. В., Ивашкин В. Т., и соавт. (2022). Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. Терапевтический архив, 94(2), 216-253
1028.	Jichitu A, Bungau S, Stanescu AMA, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Comorbidities: Pathophysiological Links, Diagnosis, and Therapeutic Management. <i>Diagnostics</i> (Basel).2021;11(4):689. DOI:10.3390/diagnostics11040689
1029.	Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(2):24-42
1030.	Younossi Z, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. <i>Hepatology</i> . 2016;64:73-84
1031.	Luo J, Xu L, Li J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a potential risk factor of cardiovascular disease. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol</i> . 2015;27(3):193-199
1032.	Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. <i>J Hepatol</i> . 2016;65:589-600
1033.	Polyzos SA, Kang ES, Boutari C, et al. Current and emerging pharmacological options for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. <i>Metabolism</i> . 2020;111S:154203. DOI:10.1016/j.metabol.2020.154203
1034.	Athyros VG, Boutari C, Stavropoulos K, et al. Statins: An Under-Appreciated Asset for the Prevention and the Treatment of NAFLD or NASH and the Related Cardiovascular Risk. <i>Curr. Vasc. Pharmacol</i> . 2018;16:246-253
1035.	Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. <i>J Hepatol</i> . 2011;54(5):1011-9. DOI:10.1016/j.jhep.2010.08.030
1036.	Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., и соавт. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсодеоксихолевой кислоты. Терапевтический архив. 2014;86(12):48-52.
1037.	Nadinskaia M, Maevskaya M, Ivashkin V, et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. <i>World J Gastroenterol</i> . 2021;14;27(10):959-975. DOI:10.3748/wjg.v27.i10.959
1038.	Sánchez-García A, Sahebkar A, Simental-Mendía M, Simental-Mendía LE. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-

	analysis of clinical trials. <i>Pharmacol Res.</i> 2018;135:144-149. DOI:10.1016/j.phrs.2018.08.008
1039.	Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. <i>Circulation</i> 2003;108:2957–2963
1040.	Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. <i>BMJ</i> 2008;336:1475–1482
1041.	Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2017 Jan;76(1):17-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27697765
1042.	Singh S, Singh H, Loftus EV, Jr., Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> 2014;12:382-393 e381: quiz e322
1043.	Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2015;74:326-332
1044.	Ahlehoff O, Gislason GH, Jorgensen CH. Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischemic stroke: Danish Nationwide Cohort Study. <i>EurHeart J</i> 2011; 33(16): 2054-2064
1045.	Hung YM, Chang WP, Wei JC, Chou P, Wang PY. Midlife Ankylosing Spondylitis Increases the Risk of Cardiovascular Diseases in Males 5 Years Later: A National Population-Based Study. <i>Medicine (Baltimore)</i> 2016;95:e3596
1046.	Semb AG, Kvien TK, DeMicco DA, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular outcome in patients with and those without inflammatory joint disease. <i>Arthritis Rheum</i> 2012;64:2836–2846
1047.	Edwards CJ, <i>Rheumatism</i> 2009;58 (9): 420
1048.	De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz M, et al. Statin discontinuation and risk of acute myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2011;70(6):1020
1049.	Sheng X, Murphy MJ, Macdonald TM, Wei L. The comparative effectiveness of statin therapy in selected chronic diseases compared with the remaining population. <i>BMC Public Health</i> 2012;12(1):712
1050.	Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2010;69:325–331
1051.	Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. <i>N Engl J Med</i> 2004; 351: 2611–2618
1052.	Siriwardena AN, Gwini SM, Coupland CA. Influenza vaccination, pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction: matched case-control study. <i>CMAJ</i> 2010; 182: 1617–1623

1053.	Gwini SM, Coupland CA, Siriwardena AN. The effect of influenza vaccination on risk of acute myocardial infarction: self-controlled case-series study. <i>Vaccine</i> 2011; 29:1145–1149
1054.	Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. <i>JAMA</i> 2013;310:1711–1720
1055.	Meschia JF, Bushnell B, Boden-Albala B et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/ American Stroke Association. <i>Stroke</i> 2014; 45(12):3754–3832
1056.	Warren-Gash C, Hayward AC, Hemingway H, et al. Influenza infection and risk of acute myocardial infarction in England and Wales: a CALIBER self-controlled case series study. <i>J Infect Dis</i> 2012; 206: 1652–1659
1057.	de Diego C, Vila-Corcoles A, Ochoa O et al. Effects of annual influenza vaccination on winter mortality in elderly people with chronic heart disease. <i>Eur Heart J</i> 2008; 30: 209 – 216
1058.	Бойцов СА, Лукьянов ММ, Платонова ЕВ и соавт. Исследование эффективности и безопасности вакцинопрофилактики гриппа у пациентов с болезнями системы кровообращения. <i>Профилактическая медицина</i> 2014; 6: 13 – 20
1059.	Бойцов СА, Лукьянов ММ, Платонова ЕВ и с соавт. Оценка эффективности вакцинопрофилактики гриппа у лиц, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу болезней системы кровообращения. <i>Рациональная фармакотерапия в кардиологии</i> 2016; 6: 703-710
1060.	Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2015, 5. No.: CD005050. DOI: 10.1002/14651858.CD005050.pub3
1061.	Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. <i>Lancet</i> . 2020;395:497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
1062.	Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. <i>JAMA</i> . 2020;323(13):1239-1242. DOI:10.1001/jama.2020.2648
1063.	Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. <i>Clin Res Cardiol</i> . 2020;109(5):531e. DOI:10.1007/s00392-020-01626-9
1064.	Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. <i>JAMA</i> .2020;323(20):2052-2059. DOI:10.1001/jama.2020.6775
1065.	Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. <i>BMJ</i> .2020;369:m1966. DOI:10.1136/bmj.m1966
1066.	Бойцов С.А., Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., и соавт. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. <i>Кардиология</i> . 2021;61(2):4-14. DOI:10.18087/cardio.2021.2.n1532

1067.	Ren S, Newby D, Li SC, et al. Effect of the adult pneumococcal polysaccharide vaccine on cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. <i>Open Heart</i> 2015; 2(1): e000247. Published online 2015 Jun 26. doi: 10.1136/openhrt-2015-000247
1068.	Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Aznaouridis KA, Pietri PG, Stefanadis CI. Association between pneumococcal vaccination and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. <i>Eur J Prev Cardiol</i> 2015; 22(9):1185-1199
1069.	Marques Antunes M, Duarte GS, Brito D, et al. Pneumococcal vaccination in adults at very high risk or with established cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. <i>Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes</i> . 2021 Jan 25;7(1):97-106. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa030. PMID: 32259237
1070.	Hsue PY, Waters DD. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. <i>Nat Rev Cardiol</i> 2019;16:745-759
1071.	Sinha A, Feinstein MJ. Coronary Artery Disease Manifestations in HIV: What, How, and Why. <i>Can J Cardiol</i> 2019;35:270-279
1072.	Beckman JA, Duncan MS, Alcorn CW, et al. Association of Human Immunodeficiency Virus Infection and Risk of Peripheral Artery Disease. <i>Circulation</i> 2018;138:255-265
1073.	Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, Vokonas PS, Garcia RI. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. <i>Circulation</i> 2008;117:1668-1674
1074.	Carrizales-Sepulveda EF, Ordaz-Farias A, Vera-Pineda R, Flores-Ramirez R. Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. <i>Heart Lung Circ</i> 2018;27:1327-1334
1075.	Ryden L, Buhlin K, Ekstrand E, et al. Periodontitis Increases the Risk of a First Myocardial Infarction: A Report From the PAROKRANK Study. <i>Circulation</i> 2016;133:576-583
1076.	Qi J, Zihang Z, Zhang J, Park YM, Shrestha D, Jianling B, Merchant AT. Periodontal Antibodies and All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality. <i>J Dent Res</i> 2020;99:51-59
1077.	Beck JD, Eke P, Lin D, et al. Associations between IgG antibody to oral organisms and carotid intima-medial thickness in community-dwelling adults. <i>Atherosclerosis</i> 2005;183: 342–348
1078.	Lee YL, Hu HY, Chou P, Chu D. Dental prophylaxis decreases the risk of acute myocardial infarction: a nationwide population-based study in Taiwan. <i>Clin Interv Aging</i> 2015;10:175-182
1079.	Park SY, Kim SH, Kang SH, et al. Improved oral hygiene care attenuates the cardiovascular risk of oral health disease: a population-based study from Korea. <i>Eur Heart J</i> 2019;40:1138-1145
1080.	Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A. et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey. <i>Cephalalgia</i> . 2012; 32(5): 373–381
1081.	Лебедева Е.Р., Кобзева Н.Р., Гилев Д.В., Олесен Ес. Анализ качества диагностики и лечения первичных головных болей в различных социальных группах Уральского региона. <i>Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика</i> . 2015; 1: 19-26

1082.	GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. <i>Lancet Neurol.</i> 2018;17:954–976. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30322-3
1083.	Adelborg K, Szepligeti SK, Holland-Bill L, et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. <i>BMJ</i> 2018;360:k96
1084.	Sacco S, Ornello R, Ripa P, Tiseo C, Degan D, Pistoia F, Carolei A. Migraine and risk of ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. <i>Eur J Neurol</i> 2015;22:10011011
1085.	Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. <i>BMJ</i> 2016;353:i2610
1086.	Schurks M, Rist PM, Bigal ME, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. <i>BMJ</i> 2009;339:b3914
1087.	Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY, et al. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. <i>BMJ Open</i> 2018;8:e020498
1088.	Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: casecontrol study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. <i>BMJ</i> 1999;318:1318
1089.	Champaloux SW, Tepper NK, Monsour M, et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 2017;216:489 e481489 e487
1090.	Sacco S, Kurth T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease. <i>Curr Cardiol Rep</i> 2014;16:524
1091.	Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL, et al. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC) [published correction appears in <i>J Headache Pain.</i> 2018 Sep 10;19(1):81]. <i>J Headache Pain.</i> 2017;18(1):108. Published 2017 Oct 30. doi:10.1186/s10194-017-0815-1
1092.	Ornello R, Canonico M, Merki-Feld GS, et al. Migraine, low-dose combined hormonal contraceptives, and ischemic stroke in young women: a systematic review and suggestions for future research. <i>Expert Rev Neurother</i> 2020;20:313-317
1093.	Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. 271 с
1094.	Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Практические рекомендации. <i>Кардиологический вестник</i> 2015; 3: 3–33.
1095.	Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество (РКО) https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4076
1096.	Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. <i>N Engl J Med</i> 2001;345:494-502

1097.	Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al., TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. <i>N Engl J Med</i> 2007;357:2001-2015
1098.	Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. <i>N Engl J Med</i> 2009;361:1045-1057
1099.	Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al, ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. <i>N Engl J Med</i> 2019;381:1524-1534
1100.	Navarese EP, Khan SU, Kolodziejczak M, et al. Comparative Efficacy and Safety of Oral P2Y12 Inhibitors in Acute Coronary Syndrome: Network Meta-Analysis of 52 816 Patients From 12 Randomized Trials. <i>Circulation</i> 2020;142:150-160
1101.	Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al, SMARTDATE investigators. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. <i>Lancet</i> 2018;391:1274-1284
1102.	Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al, DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. <i>N Engl J Med</i> 2014;371:2155-2166
1103.	Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., et al., for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. <i>N Engl J Med</i> 2015; 372:1791-1800. DOI:10.1056/NEJMoa1500857
1104.	Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al, THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2019;381:1309-1320
1105.	Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. с соавт. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2019; 18 (1): 5-66. doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
1106.	Multimorbidity: clinical assessment and management. National Guideline Centre. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016. 23 p. (NICE guideline; no. 56)
1107.	Forman DE, Maurer MS, Boyd C, et al. Multimorbidity in Older Adults With Cardiovascular Disease. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2018;71:2149-2161. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.022
1108.	Tran J, Norton R, Conrad N, et al. Patterns and temporal trends of comorbidity among adult patients with incident cardiovascular disease in the UK between 2000 and 2014: A population-based cohort study. <i>PLoS Med</i> 2018;15:e1002513. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002513
1109.	Buddeke J, Bots ML, van Dis I, Liem A, Visseren FLJ, Vaartjes I. Trends in comorbidity in patients hospitalised for cardiovascular disease. <i>Int J Cardiol</i> 2017;248:382-388. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.06.106
1110.	Dunlay SM, Chamberlain AM. Multimorbidity in Older Patients with Cardiovascular Disease. <i>Curr Cardiovasc Risk Rep</i> 2016;10:3. doi: 10.1007/s12170-016-0491-8
1111.	Jani BD, Nicholl BI, McQueenie R, et al. Multimorbidity and co-morbidity in atrial fibrillation and effects on survival: findings from UK Biobank cohort. <i>Europace</i> 2018;20:f329-f336. doi: 10.1093/europace/eux322

1112.	Tisminetzky M, Goldberg R, Gurwitz JH. Magnitude and Impact of Multimorbidity on Clinical Outcomes in Older Adults with Cardiovascular Disease: A Literature Review. <i>Clin Geriatr Med</i> 2016;32:227-246. doi: 10.1016/j.cger.2016.01.014
1113.	Bell SP, Saraf AA. Epidemiology of Multimorbidity in Older Adults with Cardiovascular Disease. <i>Clin Geriatr Med</i> 2016;32:215-226. DOI: 10.1016/j.cger.2016.01.013
1114.	Andersson C., Vasan R.S. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. <i>Nature Reviews Cardiology</i> , 2018 (15):.230-240. doi: 10.1038/nrcardio.2017.154
1115.	Hussaina A., Leea M., Ranab J., Virania S/S. Epidemiology and risk factors for stroke in young individuals: implications for prevention <i>Curr Opin Cardiol</i> 2021, 35:000–000 DOI: 10.1097/HCO.0000000000000894
1116.	Андреевко Е.Ю., Лукьянов М.М., Якушин С.С. с соавт. Ранняя кардиоваскулярная мультиморбидность в амбулаторной и госпитальной практике: возрастные характеристики и медикаментозное лечение пациентов (данные регистров РЕКВАЗА и РЕКВАЗА-КЛИНИКА). <i>Кардиоваскулярная терапия и профилактика</i> . 2020; 19(5): 195-204. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2672
1117.	Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. с соавт. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. <i>Кардиоваскулярная терапия и профилактика</i> . 2014;13(6):44-50. doi.org/ 10.15829/1728-8800-2014-6-3-8
1118.	Hall M, Dondo TB, Yan AT, Mamas MA, Timmis AD, Deanfield JE, Jernberg T, Hemingway H, Fox KAA, Gale CP. Multimorbidity and survival for patients with acute myocardial infarction in England and Wales: Latent class analysis of a nationwide population-based cohort. <i>PLoS Med</i> 2018;15:e1002501. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002501
1119.	Kim DH, Rich MW. Patient-Centred Care of Older Adults With Cardiovascular Disease and Multiple Chronic Conditions. <i>Can J Cardiol</i> 2016;32:1097-1107. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.04.003
1120.	Forouzanfar M.M., Afskin A., Alexander L.T. et al. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. <i>Lancet</i> , 2016; 388(10053):1659-1724
1121.	Du Vaure C.B., Ravaud P., Baron G., et al. Potential workload in applying clinical practice guidelines for patients with chronic conditions and multimorbidity: a systematic analysis. <i>BMJ Open</i> 2016;6:e010119. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010119
1122.	Arnett D.A., Goodman R.A., Halperin J.L. et al. AHA/ACC/HHS Strategies to Enhance Application of Clinical Practice Guidelines in Patients With Cardiovascular Disease and Comorbid Conditions. <i>Circulation</i> . 2014;130: 1662-1667.DOI: 10.1161/CIR.0000000000000128
1123.	Cohen-Stavi C.J., Givon S., Key C., et al. Guideline deviation and its association with specific chronic diseases among patients with multimorbidity: a cross-sectional cohort study in a care management setting. <i>BMJ Open</i> 2021;11:e040961. DOI 10.1136/bmjopen-2020-040961

1124.	Rahimi K, Lam CSP, Steinhubl S. Cardiovascular disease and multimorbidity: A call for interdisciplinary research and personalized cardiovascular care. PLoS Med 2018;15:e1002545. doi.org/10.1371/journal.pmed.1002545
1125.	Кучма ВР. Основы формирования здоровья детей. Учебное пособие. Феникс 2016
1126.	Kavey REW, Allada V, Daniels SR, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients. A Scientific Statement From the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. Endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation 2006;114: 2710-2738
1127.	Погосова НВ, Вергазова ЭК, Аушева АК, и соавт. Актуальные результаты работы центров здоровья России. Профилактическая медицина 2016; 6: 50-58. doi: 10.17116/profmed201619550-58
1128.	Погосова НВ, Кучма ВР, Юферева ЮМ, и соавт. Оказание медицинской помощи детскому населению в центрах здоровья для детей. Методические рекомендации. Москва 2017
1129.	Тутульян ВА и соавт. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование. Педиатрия 2015; 93(5): 28
1130.	Varvarigou AA. Intrauterine growth restriction as a potential risk factor for disease onset in adulthood. J Pediatr Endocrinol Metab 2010; 23(3): 215-224
1131.	Журавлёва ИВ. Здоровье подростков: социологический анализ. Москва. Институт социологии РАН. 2002.240с
1132.	GATS глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака. Российская Федерация 2009, страновой отчет. http://www.who.int/tobacco/surveillance/ru_tfi_gatsrussian_countryreport.pdf
1133.	ВОЗ Европейское Региональное бюро. Неравенства в период взросления: гендерные и социально-экономические различия в показателях здоровья и благополучия детей и подростков. Исследование "Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья" (HBSC): международный отчет по результатам исследования 2013/2014 г. Копенгаген, Дания 2016. http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0016/331711/HSBC-No.7-Growing-up-unequal-Full-Report-ru.pdf?ua=1
1134.	Национальные рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российский кардиологический журнал 2012 6 (98), приложение 1
1135.	Report of commission on ending childhood obesity. World Health Organization 2016
1136.	Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. Journal of Hypertension 2016, 34: 1887-1920 DOI:10.1097/HJH.0000000000001039
1137.	Daniels SR, Greer FR and the Committee on Nutrition. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. Pediatrics 2008; 122;198-208

1138.	Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: Association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. <i>Pediatrics</i> 2005; 115(3): 290-296
1139.	Whitaker RC. Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy. <i>Pediatrics</i> 2004; 114(1): 29-36
1140.	Глобальная стратегия по кормлению детей грудного и раннего возраста. ВОЗ ЮНИСЕФ. 2003. http://www.who.int/publications/list/9241562218/ru/
1141.	Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. <i>N Engl J Med</i> 2005; 353:(17): 1802-1809
1142.	Rich-Edwards JW, Kleinman K, Michels KB, et al. Longitudinal study of birth weight and adult body mass index in predicting risk of coronary heart disease and stroke in women. <i>BMJ</i> 2005; 330(7500): 1115
1143.	Kavey R-E.W., Daniels S.R., Lauer R.M., et al. American Heart Association Guidelines for Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Beginning in Childhood. <i>Circulation</i> 2003; 107; 1562-1566
1144.	Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. Full Report 2012
1145.	World Health Organization WHO Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour World Health Organization, Geneva (2020) License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO https://apps.who.int/iris/handle/10665/336656
1146.	de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. <i>Circulation</i> . 2019 Mar 26;139(13):e603-e634.doi: 10.1161/CIR.0000000000000618
1147.	Global Health 50/50. Gender and global health. https://globalhealth5050.org/gender-and-global-health (4 June 2021)
1148.	Шаповалова Э.Б., Максимов С.А., Артамонова Г.В. Половые и гендерные различия сердечно-сосудистого риска. <i>Российский кардиологический журнал</i> . 2019;(4):99-104. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-99-104
1149.	Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии. <i>Кардиоваскулярная терапия и профилактика</i> . 2012;11(4):101-104. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-4-101-104
1150.	Peters SAE, Muntner P, Woodward M. Sex Differences in the Prevalence of, and Trends in, Cardiovascular Risk Factors, Treatment, and Control in the United States, 2001 to 2016. <i>Circulation</i> 2019;139:1025-1035
1151.	Lee CMY, Mnatzaganian G, Woodward M, Chow CK, Sitas F, Robinson S, Huxley RR. Sex disparities in the management of coronary heart disease in general practices in Australia. <i>Heart</i> 2019;105:1898-1904
1152.	Cushman M, Shay CM, Howard VJ, et al, American Heart Association. Ten-Year Differences in Women's Awareness Related to Coronary Heart Disease: Results of the 2019 American Heart Association National Survey: A Special Report From the American Heart Association. <i>Circulation</i> 2021;143:e239-e248
1153.	Pelletier R, Khan NA, Cox J, et al, GENESIS-PRAXY Investigators. Sex Versus Gender-Related Characteristics: Which Predicts Outcome After Acute Coronary Syndrome in the Young? <i>J Am Coll Cardiol</i> 2016;67:127-135

1154.	Bots SH, Groepenhoff F, Eikendal ALM, et al. Adverse Drug Reactions to Guideline-Recommended Heart Failure Drugs in Women: A Systematic Review of the Literature. <i>JACC Heart Fail</i> 2019;7:258-266
1155.	Regitz-Zagrosek V, Seeland U. Sex and gender differences in clinical medicine. <i>Handb Exp Pharmacol</i> 2012;3-22
1156.	Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? <i>Eur Heart J</i> 2020;41:1249-1257
1157.	Chung AK, Das SR, Leonard D, et al. Women have higher left ventricular ejection fractions than men independent of differences in left ventricular volume: the Dallas Heart Study. <i>Circulation</i> 2006;113:1597-1604
1158.	Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. <i>Lancet</i> 2020; 396:565-582
1159.	Engeland A, Bjorge T, Daltveit AK, et al. Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia. A registry-based study of 230,000 women in Norway. <i>Eur J Epidemiol</i> 2011;26:157-163
1160.	Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, et al. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. <i>Hypertension</i> 2009;53:944-951
1161.	Skjaerven R, Wilcox AJ, Klungsoyr K, et al. Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: prospective, population based cohort study. <i>BMJ</i> 2012;345:e7677
1162.	Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. <i>BMJ</i> 2003;326:845
1163.	Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet</i> 2009;373:1773-1779
1164.	Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. <i>Hum Reprod Update</i> 2010;16:347-363
1165.	Morgan CL, Jenkins-Jones S, Currie CJ, Rees DA. Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: a retrospective, observational study. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2012;97:3251-3260
1166.	Venkataraman H, Sattar N, Saravanan P. Postnatal testing following gestational diabetes: time to replace the oral glucose tolerance test? <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 2015;3:754-756
1167.	Bonamy AK, Parikh NI, Cnattingius S, Ludvigsson JF, Ingelsson E. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and fetal growth. <i>Circulation</i> 2011;124:2839-2846
1168.	Lykke JA, Paidas MJ, Damm P, Triche EW, Kuczynski E, Langhoff-Roos J. Preterm delivery and risk of subsequent cardiovascular morbidity and type-II diabetes in the mother. <i>BJOG</i> 2010;117:274-281
1169.	DeLay KJ, Haney N, Hellstrom WJ. Modifying Risk Factors in the Management of Erectile Dysfunction: A Review. <i>World J Mens Health</i> 2016;34:89-100
1170.	Kessler A, Sollie S, Challacombe B, Briggs K, Van Hemelrijck M. The global prevalence of erectile dysfunction: a review. <i>BJU Int</i> 2019:[Online ahead of print]

1171.	Ibrahim A, Ali M, Kiernan TJ, Stack AG. Erectile Dysfunction and Ischaemic Heart Disease. <i>Eur Cardiol</i> 2018;13:98-103
1172.	Miner M, Nehra A, Jackson G, et al. All men with vasculogenic erectile dysfunction require a cardiovascular workup. <i>Am J Med</i> 2014;127:174-182
1173.	Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2011; 58: 1378–1385.
1174.	Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C, Montorsi P. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. <i>Eur Heart J</i> 2013; 34: 2034–2046
1175.	Chrysant SG. Antihypertensive therapy causes erectile dysfunction. <i>Curr Opin Cardiol</i> 2015;30:383-390
1176.	Fan Y, Hu B, Man C, Cui F. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the general population: a meta-analysis of cohort studies. <i>World J Urol</i> 2018;36:1681-1689
1177.	Imprialos KP, Stavropoulos K, Doumas M, Tziomalos K, Karagiannis A, Athyros VG. Sexual Dysfunction, Cardiovascular Risk and Effects of Pharmacotherapy. <i>Curr Vasc Pharmacol</i> 2018;16:130-142
1178.	Osondu CU, Vo B, Oni ET, Blaha MJ, Veledar E, Feldman T, Agatston AS, Nasir K, Aneni EC. The relationship of erectile dysfunction and subclinical cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. <i>Vasc Med</i> 2018;23:9-20
1179.	Raheem OA, Su JJ, Wilson JR, Hsieh TC. The Association of Erectile Dysfunction and Cardiovascular Disease: A Systematic Critical Review. <i>Am J Mens Health</i> 2017;11:552-563
1180.	Zhao B, Zhang W. Does erectile dysfunction independently predict cardiovascular events? It's time to act on the evidence. <i>Eur J Prev Cardiol</i> 2018;25:1307-1311
1181.	Gowani Z, Uddin SMI, Mirbolouk M, et al. Vascular Erectile Dysfunction and Subclinical Cardiovascular Disease. <i>Curr Sex Health Rep</i> 2017;9:305-312
1182.	Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: Matching the right target with the right test in the right patient. <i>Eur Urol</i> 2006;50:721-731
1183.	Shah NP, Cainzos-Achirica M, Feldman DI, et al. Cardiovascular Disease Prevention in Men with Vascular Erectile Dysfunction: The View of the Preventive Cardiologist. <i>Am J Med</i> 2016;129:251-259
1184.	Gerbild H, Larsen CM, Graugaard C, Areskoug Josefsson K. Physical Activity to Improve Erectile Function: A Systematic Review of Intervention Studies. <i>Sex Med</i> 2018;6:75-89
1185.	Young L, Cho L. Unique cardiovascular risk factors in women. <i>Heart</i> 2019;105:1656-1660
1186.	Dam V, Onland-Moret NC, Verschuren WMM, et al, CREW-consortium. Cardiovascular risk model performance in women with and without hypertensive disorders of pregnancy. <i>Heart</i> 2019;105:330-336
1187.	Grandi SM, Filion KB, Yoon S, et al. Cardiovascular Disease-Related Morbidity and Mortality in Women With a History of Pregnancy Complications. <i>Circulation</i> 2019;139:1069-1079
1188.	Riise HKR, Sulo G, Tell GS, et al. Association Between Gestational Hypertension and Risk of Cardiovascular Disease Among 617 589 Norwegian Women. <i>J Am Heart Assoc</i> 2018;7:e008337

1189.	Grandi SM, Reynier P, Platt RW, Basso O, Filion KB. The timing of onset of hypertensive disorders in pregnancy and the risk of incident hypertension and cardiovascular disease. <i>Int J Cardiol</i> 2018;270:273-275
1190.	Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. <i>Diabetologia</i> 2019;62:905-914
1191.	Claesson R, Ignell C, Shaat N, Berntorp K. HbA1c as a predictor of diabetes after gestational diabetes mellitus. <i>Prim Care Diabetes</i> 2017;11:46-51
1192.	Timpka S, Markovitz A, Schyman T, et al. Midlife development of type 2 diabetes and hypertension in women by history of hypertensive disorders of pregnancy. <i>Cardiovasc Diabetol</i> 2018;17:124
1193.	Ding T, Hardiman PJ, Petersen I, Wang FF, Qu F, Baio G. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis. <i>Oncotarget</i> 2017;8:96351-96358
1194.	Liu J, Wu Q, Hao Y, et al. Measuring the global disease burden of polycystic ovary syndrome in 194 countries: Global Burden of Disease Study 2017. <i>Hum Reprod</i> 2021;36:1108-1119
1195.	Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2008;93:1276-1284
1196.	Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA Cardiol</i> 2016;1:767-776
1197.	Ding DC, Tsai IJ, Wang JH, Lin SZ, Sung FC. Coronary artery disease risk in young women with polycystic ovary syndrome. <i>Oncotarget</i> 2018;9:8756-8764
1198.	Hong JS, Yi SW, Kang HC, et al. Age at menopause and cause-specific mortality in South Korean women: Kangwha Cohort Study. <i>Maturitas</i> 2007;56:411-419
1199.	Zhao L, Zhu Z, Lou H, et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis. <i>Oncotarget</i> 2016;7:33715-33721
1200.	Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, Herrington DM, Vaidya D. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. <i>Menopause</i> 2012;19:1081-1087
1201.	Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и соавт. Комплексная гериатрическая оценка у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Экспертное мнение Российской Ассоциации Геронтологов и Гериатров. <i>Кардиология</i> . 2021;61(5):71-78. https://doi.org/10.18087/cardio.2021.5.n1349
1202.	Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и соавт. Клинические рекомендации «Старческая астения». <i>Российский журнал гериатрической медицины</i> . 2020;(1):11-46. https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46
1203.	Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и соавт. Артериальная гипертензия и антигипертензивная терапия у пациентов старших возрастных групп. Согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Антигипертензивной Лиги, Национального общества профилактической кардиологии. <i>Рациональная Фармакотерапия</i>

	в Кардиологии. 2021;17(4):642-661 https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-07-01
1204.	Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (клинические рекомендации, 8-й выпуск.) Сахарный диабет 2017;20(1):1-112. DOI: 10.14341/DM2017158
1205.	Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Сергиенко И.В. Липидснижающая терапия для первичной профилактики у пациентов 75 лет и старше. Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского кардиологического общества, Ассоциации клинических фармакологов. Кардиология. 2020;60(6):119–132. https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1037
1206.	Flicker L, McCaul KA, Hankey GJ, et al. Body Mass Index and Survival in Men and Women Aged 70 to 75. Journal of the American Geriatrics Society 2010;58:234–241. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02677.x.
1207.	Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2006;295:306-313
1208.	ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2018;379:1529-1539
1209.	McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al, ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. N Engl J Med 2018;379:1509-1518
1210.	Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al, ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018;392:1036-1046
1211.	Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events. J Am Coll Cardiol 2019;73:2915-2929
1212.	Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2019;321:277-287
1213.	Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, Elgendy IY, Bavry AA. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J 2019;40:607-617
1214.	Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. J Am Coll Cardiol 2014;64:319-327
1215.	Yusuf S, Joseph P, Dans A, et al, International Polycap Study 3 Investigators. Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2021;384:216-228
1216.	Seidu S, Kunutsor SK, Sesso HD, et al. Aspirin has potential benefits for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes: updated literature-based and individual participant data meta-analyses of randomized controlled trials. Cardiovasc Diabetol 2019;18:70
1217.	Brott T.G., Halperin J.L., Abbara S., et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS

	Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. Developed in Collaboration With the American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography. <i>Circulation</i> 2011; 124: 489-532
1218.	CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin inpatients at risk of ischaemic events (CAPRIE). <i>Lancet</i> 1996; 348: 1329–1339
1219.	Bhatt D.L., Steg P.G., Mehta S.R., et al., on behalf of the THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. <i>Lancet</i> 2019; 394: 1169-1180. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31887-2
1220.	Pogosova N, Bosch J, Bhatt DL, et al. Rivaroxaban 2.5 mg Twice Daily Plus Aspirin Reduces Venous Thromboembolism in Patients With Chronic Atherosclerosis. <i>Circulation</i> . 2022;145(25):1875-1877. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059405
1221.	Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. <i>N Engl J Med</i> 2012; 366: 9-19
1222.	Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). <i>Eur Heart J</i> . 2016;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320
1223.	Kim B.K., Hong M.K., Shin D.H., et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). <i>JACC</i> 2012; 60: 1340-1348
1224.	Feres F., Costa R.A., Abizaid A., et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. <i>JAMA</i> 2013; 310: 2510–2522
1225.	Gwon H.C., Hahn J.Y., Park K.W., et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. <i>Circulation</i> 2012; 125: 505-513
1226.	Schulz-Schupke S., Byrne R.A., Ten Berg J.M., et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. <i>Eur Heart J</i> 2015; 36: 1252–1263
1227.	Hiatt W.R., Bonaca M.P., Patel M.R., et al. Rivaroxaban and Aspirin in Peripheral Artery Disease Lower Extremity Revascularization: Impact of Concomitant

	Clopidogrel on Efficacy and Safety. <i>Circulation</i> 2020; 142: 2219-2230. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050465
1228.	Scally B, Emberson JR, Spata E, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> 2018;3:231 -241
1229.	Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, et al, ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy and ESC Working Group on Thrombosis. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. <i>Eur Heart J</i> 2013;34:17081713, 1713a- 1713b
1230.	Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. <i>Eur Heart J</i> . 2022 Feb 12;43(7):561-632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395
1231.	Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. <i>Circulation</i> . 1994;89:635-641
1232.	Mok CK, Boey J, Wang R, et al. Warfarin versus dipyridamole-aspirin and pentoxifylline-aspirin for the prevention of prosthetic heart valve thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. <i>Circulation</i> 1985;72:1059-1063
1233.	Heneghan C, Ward A, Perera R, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. <i>Lancet</i> 2012;379:322-334
1234.	Guimaraes HP, Lopes RD, de Barros ESPGM, et al. Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation and a Bioprosthetic Mitral Valve. <i>N Engl J Med</i> . 2020;383(22):2117-2126. doi:10.1056/NEJMoa2029603
1235.	Shim CY, Seo J, Kim YJ, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients early after surgical bioprosthetic valve implantation or valve repair: A randomized clinical trial [published online ahead of print, 2021 Feb 9]. <i>J Thorac Cardiovasc Surg</i> . 2021;S0022-5223(21)00228-2. doi:10.1016/j.jtcvs.2021.01.127
1236.	Carnicelli AP, De Caterina R, Halperin JL, et al, ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban for the prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic valves. <i>Circulation</i> 2017;135: 1273-1275
1237.	Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, et al. Prognostic value of CHA2DS2-VASc score in patients with 'non-valvular atrial fibrillation' and valvular heart disease: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. <i>Eur Heart J</i> 2015;36:1822-1830
1238.	Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, et al. Oral anticoagulation, stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation and valve bioprosthesis. The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. <i>Thromb Haemost</i> 2016;115:1056-1063
1239.	Siontis KC, Yao X, Gersh BJ, Noseworthy PA. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease other than significant mitral stenosis and mechanical valves: a meta-analysis. <i>Circulation</i> 2017;135:714-716
1240.	Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, O'Brien S, Booth ME, Dokholyan RS, Douglas PS, Peterson ED, DEcIDE AVR Research Team. Early anticoagulation of bioprosthetic aortic valves in older patients: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2012;60:971-977

1241.	Rafiq S, Steinbruchel DA, Lilleor NB, et al. Antithrombotic therapy after bioprosthetic aortic valve implantation: warfarin versus aspirin, a randomized controlled trial. <i>Thromb Res</i> 2017;150:104-110
1242.	Russo A, Grigioni F, Avierinos JF, et al. Thromboembolic complications after surgical correction of mitral regurgitation incidence, predictors, and clinical implications. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2008;51:1203-1211
1243.	Butnaru A, Shaheen J, Tzivoni D, Tauber R, Bitran D, Silberman S. Diagnosis and treatment of early bioprosthetic malfunction in the mitral valve position due to thrombus formation. <i>Am J Cardiol</i> 2013;112:1439-1444
1244.	Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. <i>N Engl J Med</i> . 2013;369(13):1206-1214. doi:10.1056/NEJMoa1300615
1245.	Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, et al. Anticoagulation with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. <i>N Engl J Med</i> 2020;382:1696-1707
1246.	Maes F, Stabile E, Ussia GP, et al. Meta-analysis comparing single versus dual antiplatelet therapy following transcatheter aortic valve implantation. <i>Am J Cardiol</i> 2018;122:310-315
1247.	Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, et al. Aspirin with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. <i>N Engl J Med</i> 2020;383:1447-1457
1248.	Rodes-Cabau J, Masson JB, Welsh RC, et al. Aspirin versus aspirin plus clopidogrel as antithrombotic treatment following transcatheter aortic valve replacement with a balloon-expandable valve: the ARTE (Aspirin Versus Aspirin Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) randomized clinical trial. <i>JACC Cardiovasc Interv</i> 2017;10:1357-1365
1249.	Dangas GD, Tijssen JGP, Wohrle J, et al, GALILEO Investigators. A controlled trial of rivaroxaban after transcatheter aortic-valve replacement. <i>N Engl J Med</i> 2020;382:120-129
1250.	Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al, WOEST Study Investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. <i>Lancet</i> 2013;381:1107-1115
1251.	Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. <i>N Engl J Med</i> 2016;375:2423-2434
1252.	Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al, AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. <i>N Engl J Med</i> 2019;380:1509-1524
1253.	Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE Trial. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2015;65:1619-1629
1254.	Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. <i>Lancet</i> 2019;394:1335-1343
1255.	Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. <i>Circulation</i> 2014;129:1577-1585

1256.	Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al, AFIRE Investigators. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. <i>N Engl J Med</i> 2019;381:1103-1113
1257.	Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. <i>Eur Heart J</i> 2021;42:1289-1367
1258.	Dewilde WJ, Janssen PW, Kelder JC, et al. Uninterrupted oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial. <i>EuroIntervention</i> 2015;11:381-390
1259.	Lip GYH, Collet JP, Haude M, et al, ESC Scientific Document Group. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). <i>Europace</i> 2019;21:192-193
1260.	Caldeira D, David C, Santos AT, Costa J, Pinto FJ, Ferreira JJ. Efficacy and safety of low molecular weight heparin in patients with mechanical heart valves: systematic review and meta-analysis. <i>J Thromb Haemost</i> 2014;12:650-659
1261.	Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS, et al, REGIMEN Investigators. Perioperative bridging therapy with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin in patients with mechanical prosthetic heart valves on long-term oral anticoagulants (from the REGIMEN Registry). <i>Am J Cardiol</i> 2008;102:883-889
1262.	Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. <i>Chest</i> 2012; 141: 195–226
1263.	Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al., ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). <i>Eur Heart J</i> . 2020 Jan 21;41(4):543-603. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405
1264.	Boutitie F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. <i>BMJ</i> 2011;342:d3036
1265.	Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. <i>Ann Intern Med</i> 2003;139:19-25
1266.	Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. <i>Lancet</i> 2003;362:523-526

1267.	Iorio A, Kearon C, Filippucci E, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. <i>Arch Intern Med</i> 2010;170:1710-1716
1268.	Schulman S, Granqvist S, Holmström M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. <i>N Engl J Med</i>
1269.	Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. <i>Am J Med</i> 1998;104:332-338
1270.	Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, et al; PADIS-PE Investigators. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: the PADIS-PE randomized clinical trial. <i>JAMA</i> 2015;314:31-40
1271.	Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. <i>N Engl J Med</i> 2010;363:2499-2510
1272.	Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. <i>N Engl J Med</i> 2017;376:1211-1222
1273.	Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. <i>N Engl J Med</i> 2013;368:699-708
1274.	Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. <i>N Engl J Med</i> 2012;367:1979—1987
1275.	Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. <i>N Engl J Med</i> 2012;366:1959-1967
1276.	Andreozzi GM, Bignamini AA, Daví G, et al; SURVET Study Investigators. Sulodexide for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) study: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Circulation</i> 2015;132:1891-1897
1277.	Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al.; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. <i>Eur Heart J</i> 2018;39:1330-1393
1278.	Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. <i>JAMA</i> 2015;314:677-686
1279.	Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. <i>Clin Appl Thromb Hemost</i> 2006;12:389-396
1280.	Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. <i>N Engl J Med</i> 2003;349:146-153
1281.	Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. <i>Arch Intern Med</i> 2002;162:1729-1735

1282.	Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). <i>J Clin Oncol</i> 2018;36:2017-2023
1283.	Napolitano M, Saccullo G, Malato A, et al. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. <i>J Clin Oncol</i> 2014;32:3607-3612
1284.	den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. <i>J Clin Oncol</i> 2011;29:2405-2409
1285.	Dentali F, Ageno W, Becattini C, et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. <i>Thromb Res</i> 2010;125:518-522
1286.	World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva, WHO 2003 – 211 pp.
1287.	Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., и соавт. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. <i>Рациональная фармакотерапия в кардиологии</i> . 2013;9(2):114-122
1288.	Chowdhury R, Khan H, Heydon E. et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. <i>Eur Heart J</i> , 2013, 34: 2940-2948
1289.	Журавская Н. Ю., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Гинзбург М. Л. от имени рабочей группы исследования “ЛИС-2” Изучение приверженности врачебным рекомендациям пациентов, перенесших мозговой инсульт. Роль тревоги и депрессии (результаты регистра ЛИС-2). <i>Кардиоваскулярная терапия и профилактика</i> , 2015; 14(2): 46-51
1290.	Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. <i>Circulation</i> 2009;119:3028–3035
1291.	Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. <i>N Engl J Med</i> 2005;353: 487–497
1292.	Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. <i>BMJ</i> 2006;333:15
1293.	Марцевич, С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П., Захарова А.В. Оценка приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ. <i>РФК</i> , 2014, 10(6): 625-30
1294.	Morisky D. E., Green L. W., Levine D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. <i>Med Care</i> 1986; 24(1): 67-74
1295.	Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Разработка и валидизация новых опросников в медицине на примере шкалы приверженности лекарственной терапии. <i>Рациональная фармакотерапия в кардиологии</i> 2020; 17 (4): 576-583
1296.	Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Смирнов В.П., и соавт. Изучение факторов, формирующих отношение пациента к лечению, предшествовавшему госпитализации по поводу острого коронарного синдрома (данные

	анкетирования в рамках регистра ЛИС). Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(5):472-481
1297.	Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. BMJ 2003;326:1419
1298.	Laufs U, Retting-Ewen V, Bohm M. Strategies to improve drug adherence. Eur Heart J, 2011, 32: 264-268
1299.	Burroughs Pena MS, Rollins A. Environmental Exposures and Cardiovascular Disease: A Challenge for Health and Development in Low- and Middle-Income Countries. Cardiol Clin 2017;35:71-86
1300.	Ревич Б.А. Мелкодисперсные взвешенные частицы в атмосферном воздухе и их воздействие на здоровье жителей мегаполисов. Проблемы экологического мониторинга и моделирования экосистем. 2018;29(3):53-78. DOI: 10.21513/0207-2564-2018-3-53-78
1301.	Argacha JF, Mizukami T, Bourdrel T, Bind MA. Ecology of the cardiovascular system: Part II - A focus on non-air related pollutants. Trends Cardiovasc Med 2019;29:274-282
1302.	Heat and health in the WHO European Region: updated evidence for effective prevention. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
1303.	Haines A, Ebi K. The Imperative for Climate Action to Protect Health. N Engl J Med 2019;380:263-273
1304.	WHO. Quantitative risk assessment of the effects of climate change on selected causes of death, 2030s and 2050s. Geneva: World Health Organization, 2014
1305.	Ревич Б.А. Волны жары в мегаполисах и пороги их воздействия на смертность населения. Гигиена и санитария. 2017; 11: 1073–1078. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-11-1073-1078
1306.	Hausfater P., Megarbane B., Dautheville S. et al. Prognostic factors in non-exertional heat stroke. Intensive Care Med. 2010; 36 (2): 272–280
1307.	Ревич, Б.А., Шапошников Д.А., Подольная М.А., Харькова Т.Л., Кваша Е.А. Волны жары как фактор риска преждевременной смертности населения. Проблемы прогнозирования. 2015;2: 56–67
1308.	O'Riordan M., Barclay L. Traffic Exposure, Air Pollution Biggest Population-Level Triggers for MI. From Heartwire. Published online Feb 25, 2011. www.medscape.com/viewarticle/738001
1309.	Huang C., Barnett A.G., Wang X., Tong S. Effects of extreme temperatures on years of life lost for cardiovascular deaths: a time series study in brisbane, Australia // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012; Vol. 1, №5(5): 609–614
1310.	Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Яровая Е.Б., Агеев Ф.Т. Прогностические факторы развития сердечно-сосудистых осложнений во время аномальной жары 2010 г. (когортное наблюдательное исследование). Кардиологический вестник. 2016; 1 (9): 43–51. https://readera.ru/14334763
1311.	Планы действий по защите здоровья населения от воздействия аномальной жары. Под редакцией Matthies F., Bickler G., Marin N. C., Hales S. – Копенгаген: Всемирная организация здравоохранения, Европейское региональное бюро, 2011.–66 с
1312.	Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Виценя М.В., Михайлов Г.В., Агеев Ф.Т. Эффективность российских медико-санитарных рекомендаций по

	саногенному поведению в условиях аномальной жары. Кардиология. 2015; 5: 66–71. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.5.66-71
1313.	O'Connor M., Kosatsky T. Systematic review: How efficacious and how practical are personal health protection measures recommended to reduce morbidity and mortality during heat episodes? For Ouranos (the Consortium on Regional Climatology and Adaptation to Climate Change) and the National Collaborating Centre for Environmental Health (NCCEH), 2008. – 76 pp
1314.	Постановление Правительства РФ от 28 декабря 2021 г. N 2505 "О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов" (с изменениями и дополнениями)
1315.	Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 июля 2021 г. N 698н "Об утверждении Порядка направления граждан на прохождение углубленной диспансеризации, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в первоочередном порядке"
1316.	"Методическое пособие по проведению профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения, углубленной диспансеризации для граждан, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19)" (утв. Минздравом России), 2021
1317.	Salzwedel A, Jensen K, Rauch B, et al. Effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients treated according to contemporary evidence based medicine: Update of the Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS-II). <i>Eur J Prev Cardiol.</i> 2020; 27(16): 1756–1774
1318.	Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2016:CD001800.
1319.	van Halewijn G, Deckers J, Tay HY, van Domburg R, Kotseva K, Wood D. Lessons from contemporary trials of cardiovascular prevention and rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. <i>Int J Cardiol</i> 2017;232:294-303
1320.	Santiago de Araujo Pio C, Marzolini S, Pakosh M, Grace SL. Effect of Cardiac Rehabilitation Dose on Mortality and Morbidity: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. <i>Mayo Clin Proc</i> 2017;92:1644-1659
1321.	Santiago de Araujo Pio C, Chaves GS, Davies P, Taylor RS, Grace SL. Interventions to promote patient utilisation of cardiac rehabilitation. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2019;2:CD007131
1322.	Jorstad HT, von Birgelen C, Alings AM, et al. Effect of a nurse-coordinated prevention programme on cardiovascular risk after an acute coronary syndrome: main results of the RESPONSE randomised trial. <i>Heart</i> 2013;99:1421-1430
1323.	Jennings C, Kotseva K, De Bacquer D, et al, EUROACTION PLUS Study Group. Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: the EUROACTION PLUS varenicline trial. <i>Eur Heart J</i> 2014;35:1411-1420
1324.	Wood DA, Kotseva K, Connolly S, et al, EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2008;371:1999-2012
1325.	Anderson L, Sharp GA, Norton RJ, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2017;6:CD007130

1326.	Jin K, Khonsari S, Gallagher R, et al. Telehealth interventions for the secondary prevention of coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Cardiovasc Nurs</i> 2019;18:260-271
1327.	Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2016; 67(1): 1–12
1328.	Martin BJ, Hauer T, Arena R, et al. Cardiac rehabilitation attendance and outcomes in coronary artery disease patients. <i>Circulation</i> 2012; 126(6): 677–687
1329.	Аронов Д.М., Красницкий В.Б., Бубнова М.Г. и др. Физические тренировки в комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных осложнений. <i>Российское кооперативное исследование. Кардиология</i> 2006; 9: 33-38
1330.	McMahon SR, Ades AA, Thompson PD. The role of cardiac rehabilitation in patients with heart disease. <i>Trends Cardiovasc Med</i> 2017;27(6):420–426
1331.	Sadeghi M, Shabib G, Gholamreza Masoumi G, et al. A Systematic Review and Meta-analysis on the Prevalence of Smoking Cessation in Cardiovascular Patients After Participating in Cardiac Rehabilitation. <i>Curr Probl Cardiol</i> 2021; 46(3):100719
1332.	Rauch B, Davos CH, Doherty P, et al. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies – The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). <i>EJPC</i> 2016; 23(18) 1914–1939
1333.	Shields GE, Wells A, Doherty P., et al. Cost-effectiveness of cardiac rehabilitation: a systematic review. <i>Heart. Sep</i> ;104(17):1403-1410. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312809. Epub 2018 Apr 13.
1334.	Hansen TB, Zwisler AD, Berg SK et al. Cost-utility analysis of cardiac rehabilitation after conventional heart valve surgery versus usual care. <i>Eur J Prev Cardiol.</i> 2017 May;24(7):698-707. doi: 10.1177/2047487317689908. Epub 2017 Jan 25.
1335.	Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler AD, et al. Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. <i>Eur J Cardiovasc Prevention & Rehabilitation</i> 2010; 17(4): 410–418
1336.	Benzer W, Rauch B, Schmid J-P, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation in twelve European countries results of the European cardiac rehabilitation registry. <i>Int J Cardiol.</i> 2017. Feb 1;228:58-67. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.059. Epub 2016 Nov 11
1337.	Abreu A, Frederix I, Dendale P, et al. Standardization and quality improvement of secondary prevention through cardiovascular rehabilitation programmes in Europe: The avenue towards EAPC accreditation programme: A position statement of the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). <i>Eur J Prev Cardiol.</i> 2020. Jun 1;2047487320924912. doi: 10.1177/2047487320924912
1338.	Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. N 778н "О Порядке организации медицинской реабилитации взрослых" Зарегистрировано в Минюсте РФ 25 сентября 2020 г. Регистрационный № 60039

1339.	Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Погосова Н.В. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца на диспансерно-поликлиническом этапе. Кардиология 2006; 46(2): 86–99
1340.	Аронов ДМ, Бубнова МГ, Иванова ГЕ. Организационные основы кардиологической реабилитации в России: современный этап. Кардиосоматика 2012; 4:46-54
1341.	Hansen D, Abreu A, Ambrosetti M, et al. Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology, Eur J Prev Cardiol. 2022. Feb 19;29(1):230-245. doi: 10.1093/eurjpc/zwab007
1342.	Hansen D, Dendale P, Coninx K, et al. The European Association of Preventive Cardiology Exercise Prescription in Everyday Practice and Rehabilitative Training (EXPERT) tool: A digital training and decision support system for optimized exercise prescription in cardiovascular disease. Concept, definitions and construction methodology. Eur J Prev Cardiol 2017;24:1017-1031
1343.	Abell B, Glasziou P, Hoffmann T. The Contribution of Individual Exercise Training Components to Clinical Outcomes in Randomised Controlled Trials of Cardiac Rehabilitation: A Systematic Review and Metaregression. Sports Med Open 2017;3:19
1344.	Ambrosetti M, Abreu A, Cornelissen V, et al. Delphi consensus recommendations on how to provide cardiovascular rehabilitation in the COVID-19 era. Eur J Prev Cardiol. 2021 May 14;28(5):541-557. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa080. PMID: 33624042; PMCID: PMC7717287
1345.	Moulson N, Bewick D, Selway T, et al. Cardiac Rehabilitation During the COVID-19 Era: Guidance on Implementing Virtual Care. Can J Cardiol. 2020 Aug;36(8):1317-1321. doi: 10.1016/j.cjca.2020.06.006. Epub 2020 Jun 14. PMID: 32553606; PMCID: PMC7293761
1346.	Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, et al. Home-Based Cardiac Rehabilitation: A Scientific Statement From the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. Circulation 2019;140(1):e69-e89
1347.	Kraal JJ, Van den Akker-Van Marle ME, Abu-Hanna A, Stut W, Peek N, Kemps HMC. Clinical and cost-effectiveness of home-based cardiac rehabilitation compared to conventional, centre-based cardiac rehabilitation: Results of the FIT@Home study. EJPC 2017; 24(12) 1260–127
1348.	Chong MS, Sit JWH, Karthikesu K, Chair SY. Effectiveness of technology-assisted cardiac rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. Int J Nurs Stud 2021; 124: 104087
1349.	Погосова Н.В., Салбиева А.О., Соколова О.Ю. и соавт. Эффективность программ вторичной профилактики с дистанционной поддержкой у пациентов с ишемической болезнью сердца и абдоминальным ожирением. Кардиология 2019; 59 (11): 21–30
1350.	Ades PA, Keteyian SJ, Wright JS, et al. Increasing cardiac rehabilitation participation from 20% to 70%: a road map from the Million Hearts Cardiac Rehabilitation Collaborative. Mayo Clin Proc 2017; 92(2):234–242

1351.	Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, et al., GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. Arch Intern Med 2008;168:2194-2204
1352.	Owolabi M.O., Thrift A.G., Mahal A. et al. Primary stroke prevention worldwide: translating evidence into action. Lancet Public Health 2022; 7: e74–85
1353.	Arena R, Guazzi M, Lianov L et al «Healthy Lifestyle Interventions to Combat Noncommunicable Diseases - A Novel Nonhierarchical Connectivity Model for Key Stakeholders: A Policy Statement From the American Heart Association, European Society of Cardiology, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, and American College of Preventive Medicine. Mayo Clinic Proceedings 2015) Eur Heart J. 2015 Aug 14;36(31):2097-2109. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26138925/
1354.	Паспорт национального проекта “Демография” от 24 декабря 2018 г. №16. URL: http://government.ru/info/35559 (20.03.2021).
1355.	Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Деев А. Д. и др. Интегральная оценка приверженности здоровому образу жизни как способ мониторинга эффективности профилактических мер. Профилактическая медицина. 2018;21(4):65-72. https://doi.org/10.17116/profmed201821465 .
1356.	Концевая А.В., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2987. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2987
1357.	Федеральный закон о государственном регулировании производства и оборота этилового спирта, алкогольной и спиртосодержащей продукции и об ограничении потребления (распития) алкогольной продукции. 22 ноября 1995 года N 171-ФЗ. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_8368/ . (23.10.2021).
1358.	Федеральный закон “О внесении изменений в статью 16 Федерального закона “О государственном регулировании производства и оборота этилового спирта, алкогольной и спиртосодержащей продукции и об ограничении потребления (распития) алкогольной продукции” от 24.04.2020 N 145-ФЗ. [Электронный ресурс] URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_351160/ . (23.10.2021)
1359.	Постановление Правительства РФ от 27 сентября 2007 года № 612. [Электронный ресурс] URL: http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102116923 . (15.06.2021).
1360.	Мырзаматова А.О., Концевая А.В., Горный Б.Э. и др. Меры популяционной профилактики, направленные на снижение потребления алкоголя: международный опыт и перспективы усиления мер в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2566. doi:10.15829/1728-8800-20202566
1361.	Муканеева Д.К., Концевая А.В., Анциферова А.А., Rippin H., Wickramasinghe K., Драпкина О.М. Исследование маркировки и продвижения готовых продуктов питания для детей до 3 лет в Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2022;25(1):54-62

1362.	Mozaffarian D, Afshin A, Benowitz NL, et al. Population approaches to improve diet, physical activity, and smoking habits: a scientific statement from the American Heart Association. <i>Circulation</i> 2012; 126: 1514–1563
1363.	Chisholm D, Moro D, Bertram M, et al (2018). Are the “best buys” for alcohol control still valid? An update on the comparative cost-effectiveness of alcohol control strategies at the global level. <i>J Stud Alcohol Drugs</i> . 2018;79:514– 22. doi:10.15288/jsad.2018.79.514
1364.	Wagenaar A, Tobler A, Komro K. Effects of alcohol tax and price policies on morbidity and mortality: a systematic review. <i>Am J Public Health</i> . 2010;100;11:2270-8. doi:10.2105/AJPH.2009.186007
1365.	Scarborough P, Adhikari V, Harrington RA. (2020) Impact of the announcement and implementation of the UK Soft Drinks Industry Levy on sugar content, price, product size and number of available soft drinks in the UK, 2015-19: A controlled interrupted time series analysis. <i>PLoS Med</i> 17(2): e1003025. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003025
1366.	Fiscal policy options with potential for improving diets for the prevention of noncommunicable diseases (NCDs). Geneva: World Health Organization. Accessed November 18, 2021. https://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/fiscal-policies-dietprevention/en
1367.	Lucan SC, Maroko AR, Jin A et al Change in an urban food environment within a single year: Considerations for food-environment research and community health. <i>Prev Med Rep</i> . 2020;19:101-102. https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2020.101102
1368.	Marsh L, Vaneckova P, Robertson L, et al. Association between density and proximity of tobacco retail outlets with smoking: A systematic review of youth studies. <i>Health Place</i> . 2021 Jan;67:102-275. doi: 10.1016/j.healthplace.2019.102275
1369.	Zhao X. Health communication campaigns: A brief introduction and call for Dialogue. <i>International Journal of Nursing Sciences</i> 7 (2020) S11eS15
1370.	Crosby K. How the food and drug administration convinced teens to rethink their relationship with cigarettes. <i>Am J Prev Med</i> 2019 Feb 1;56(2):S1e4

