# Курение как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний: распространенность, влияние на прогноз, возможные стратегии прекращения курения и их эффективность

## Часть 1. Распространенность курения и влияние на прогноз

Ольга Дмитриевна Остроумова[1,2]*, Александр Александрович Извеков[3], Надежда Юрьевна Воеводина[3]

[1] Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

[2] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

[3] Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина
Россия, 111399 Москва, Федеративный просп., 17

Распространенность курения в Российской Федерации высока, и составляет 27,7%. В РФ потери потенциальных лет жизни в трудоспособном возрасте, связанные с преждевременной смертностью, обусловленной курением, в среднем составляют у мужчин 9 лет, у женщин – 5,6 года. Употребление табака служит фактором риска в отношении 6-ти из 8 основных причин смерти в мире, а именно – ишемической болезни сердца (ИБС); нарушений мозгового кровообращения; инфекции нижних дыхательных путей; хронической обструктивной болезни легких; туберкулеза; рака трахеи, бронхов и легких. Риск развития ИБС у курящих пациентов повышен в 2-4 раза у лиц обоего пола и в любой возрастной группе. Инфаркт миокарда у курящих пациентов развивается в более молодом возрасте, при этом они имеют сходный риск развития неблагоприятных коронарных событий с пациентами старших возрастных групп. Если курящий пациент, перенесший острый инфаркт миокарда, не прекращает курить, у него в течение длительного времени сохраняется повышенный риск повторных коронарных событий. Курение ассоциируется с примерно вдвое большим риском развития ишемического инсульта и с 2-4-х кратным увеличением риска развития субарахноидального кровоизлияния. У курильщиков в 3-6 раз выше риск развития заболеваний периферических артерий, чем у некурящих. Механизмы развития острых сердечно-сосудистых событий при курении многообразны и включают, в том числе, активацию процессов воспаления, агрегации тромбоцитов/тромбогенеза, симпатической нервной системы, развитие эндотелиальной дисфункции под воздействием компонентов табачного дыма.

**Ключевые слова:** курение, сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, прекращение курения.

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Извеков А.А., Воеводина Н.Ю. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний: распространенность, влияние на прогноз, возможные стратегии прекращения курения и их эффективность. Часть 1. Распространенность курения и влияние на прогноз. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(6):871-879. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-871-879

**Smoking as a Risk Factor of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases: Prevalence, Impact on Prognosis, Possible Smoking Cessation Strategies and their Effectiveness**

**Part 1. Smoking Prevalence and Impact on Prognosis**

Olga D. Ostroumova[1,2]*, Alexander A. Izvekov[3], Nadezhda Yu. Voevodina[3]

[1] A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Delegatskaya ul. 20-1, Moscow, 127473 Russia

[2] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

[3] City Clinical Hospital named after E.O. Mukhin
Federativnii prosp. 17, Moscow, 111399 Russia

The prevalence of smoking in the Russian Federation is 27.7%. Losses of potential years of life in working age associated with premature death due to smoking in Russia on average are 9 years for men, for women – 5.6 years. Tobacco use is a risk factor for 6 of 8 main causes of death in the world: ischemic heart disease (IHD); cerebral circulation disorders; lower respiratory tract infection; chronic obstructive pulmonary disease; tuberculosis; trachea, bronchus, and lung cancer. The risk of developing IHD in smoking patients is increased by 2-4 times in men and women and in any age group. Myocardial infarction occurs in smoking patients at a younger age, and they have a similar risk of coronary events with patients of older age groups. The increased risk of recurrent coronary events persists with the continuation of smoking in the patient after myocardial infarction. Smoking is associated with a double risk of ischemic stroke and a 2-4-fold increase in the risk of subarachnoid hemorrhage. The risk of peripheral arteries diseases in smokers is increased 3-6 times than this in non-smokers. The mechanisms of development of acute cardiovascular events during smoking include the activation of inflammation, platelet aggregation/thrombogenesis, the sympathetic nervous system, and the development of endothelial dysfunction due to exposure to tobacco smoke components.

**Keywords:** smoking, cardiovascular diseases, stroke, smoking cessation.

**For citation:** Ostroumova O.D., Izvekov A.A., Voevodina N.Y. Smoking as a Risk Factor of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases: Prevalence, Impact on Prognosis, Possible Smoking Cessation Strategies and their Effectiveness. Part 1. Smoking Prevalence and Impact on Prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):871-879. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-871-879

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):ostroumova.olga@mail.ru

Received / Поступила: 05.10.2017
Accepted / Принята в печать: 28.11.2017

## Введение

Первые данные о негативном действии табака на здоровье человека появились в начале XX века, а уже в конце столетия курение рассматривалось Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как фактор, способствующий развитию более чем 40 болезней и состояний, многие из которых являются причинами преждевременной смерти [1]. По данным ВОЗ в мире в среднем каждые восемь секунд от заболеваний, связанных с курением табака, умирает один человек, а ежегодно по этой причине умирают пять миллионов человек. «Если тенденции нарастания распространенности курения не будут снижаться, то к 2020 г. ежегодно будут преждевременно умирать 10 млн человек, а к 2030 г. курение табака станет одним из самых значимых факторов, приводящих к преждевременной смерти» [2]. Прогнозируется, что к 2020 г. 12% всех случаев смерти будет связано с табакокурением [2].

Российская Федерация находится «в топе» стран с высоким распространением табакокурения [3]. Данные ВОЗ по ситуации с употреблением табака в нашей стране представлены в таблице 1 [3].

В таблице также указаны прогнозные цифры на 2020 и 2025 гг., составленные математическим методом (то есть без оценки социально-экономических факторов).

По данным академика РАН Н.Ф. Герасименко «от причин, связанных с курением, в России каждый год умирает до полумиллиона человек». Он также отмечал, что «в структуре смертности в России первое место занимают сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, основным фактором возникновения которых в большинстве случаев является активное или пассивное курение» [4].

По данным исследования ЭССЕ-РФ [5], целью которого было изучение распространенности поведенческих факторов риска (ФР), в том числе, курения, среди населения ряда регионов России, отличающихся по климатогеографическим, экономическим и демографическим характеристикам, в котором участвовали 18305 человек, распространенность курения составила 27,7%. Распространенность курения среди российских мужчин оказалась выше, чем среди женщин (40,0% и 12,8%, соответственно). В этом исследовании к курящим относили лиц, выкуривающих хотя бы одну сигарету/папиросу в сут или бросивших курить менее одного года назад. Данные ЭССЕ-РФ согласуются и с данными Росстата (2011 г.), полученными при обследовании 19905 россиян: распространенность курения составляла 25,7% [6].

Распространенность курения, по данным ЭССЕ-РФ, снижается с возрастом: наибольшая выявлена в возрастной группе 25-34 года (33,2%), тогда как в группе 55-64 года – только 15,3%, причем, у женщин возрастной градиент частоты курения более четкий, чем у мужчин [5]. Выявлена ассоциация распространенности курения и образования: среди лиц обоего пола повышение уровня образования ассоциировано с меньшей распространенностью курения, что является хорошо известным фактом. Среди мужчин с высшим образованием (в среднем по анализируемым российским регионам) курили 34,4%, в то время как среди мужчин с образованием ниже среднего – 53,7%, среди женщин аналогичные показатели составили 11,3 и 23,4%, соответственно. Ассоциация частоты курения с типом поселения выявлена только у женщин, среди жительниц города этот показатель оказался несколько выше, чем среди сельских жительниц (14,5 и 12,7%, соответственно) [5].

Table 1. Prevalence of smoking among men and women in Russia according to WHO
Таблица 1. Распространенность курения среди мужчин и женщин в России по данным ВОЗ

| Пол | Год | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2000 | 2005 | 2010 | 2012 | 2015 | 2020 | 2025 |
| Женщины | 21,8% | 22,1% | 22,4% | 22,5% | 22,8% | 23,4% | 24,0% |
| Мужчины | 67,2% | 64,0% | 61,2% | 60,2% | 59,0% | 56,8% | 54,6% |

Пассивному курению в России до вступления в силу в 2013 г. запрета на курение в общественных местах были подвержены более 50% взрослого населения [7].

По данным Минздрава РФ [8] потери потенциальных лет жизни в трудоспособном возрасте, связанные с преждевременной смертностью, обусловленной курением, в среднем составляют у мужчин 9 лет, у женщин – 5,6 года. С учетом потерь лет потенциальной жизни или непрожитых лет вследствие преждевременных смертей от всех причин, связанных с курением, упущенная выгода в производстве ВВП составляет около 2-3% ВВП [8,9].

## Чем опасно курение?

Употребление табака служит фактором риска в отношении 6-ти из восьми основных причин смерти в мире, а именно – ишемической болезни сердца (ИБС), нарушений мозгового кровообращения, инфекции нижних дыхательных путей, хронической обструктивной болезни легких, туберкулеза, рака трахеи, бронхов, легких [10]. Курение сигарет увеличивает риск развития ИБС, артериальной гипертонии (АГ), фибрилляции предсердий, аневризмы аорты, хронической обструктивной болезни легких, пневмонии, эмфиземы легких, рака ротовой полости, горла, голосовых связок, легких, поджелудочной железы, почек, мочевого пузыря, толстого кишечника, кожи, матки, остеопороза, заболевания зубов и десен, катаракты, нарушений сна, язвенной болезни желудка, облысения, эректильной дисфункции [11-14]. На рис. 1 представлены риски развития сердечно-сосудистых заболеваний у курящих по сравнению с некурящими [15-26].

Риск развития ИБС у курящих пациентов повышен в 2-4 раза [11]. Курение повышает риск ИБС у лиц обоего пола и в любой возрастной группе [26-28]. Так, например, Tolstrup J.S. с соавт. [27] представили результаты анализа данных из the Pooling Projecton DietandCoronary Heart Disease (8 проспективных исследований, 1974-1996 гг., 192067 мужчин и 74720 женщин в возрасте от 38 до 77 лет, средний возраст 51,8 лет, 35% курили на момент включения в исследование). В течение периода наблюдения, который составил в среднем 7,2 года у женщин и 8,0 лет у мужчин, были зарегистрированы 4326 случаев ИБС. По сравнению с никогда не курившими риск развития ИБС среди курильщиков обоего пола был повышен во всех возрастных группах (40-49 лет, 50-59 лет, 60-69 лет, 70 лет и старше). При этом риск развития ИБС был максимальным в младшей возрастной группе. Например, среди женщин в возрасте от 40 до 49 лет относительный риск (ОР) составил 8,5 (95% доверительный интервал [ДИ] 5,0-14), тогда как среди женщин в возрасте 70 лет и старше – 3,1 (95%ДИ 2,0-4,9). На основании всех полученных результатов авторы сделали вывод о том, что среди курильщиков во всех возрастных группах большинство случаев развития ИБС обусловлено именно курением.

В крупном эпидемиологическом исследовании [26], охватывающем период с 1997 по 2010 гг., в котором анализировали данные почти 2 млн человек, а период наблюдения в среднем составил 5,5 года, уста-

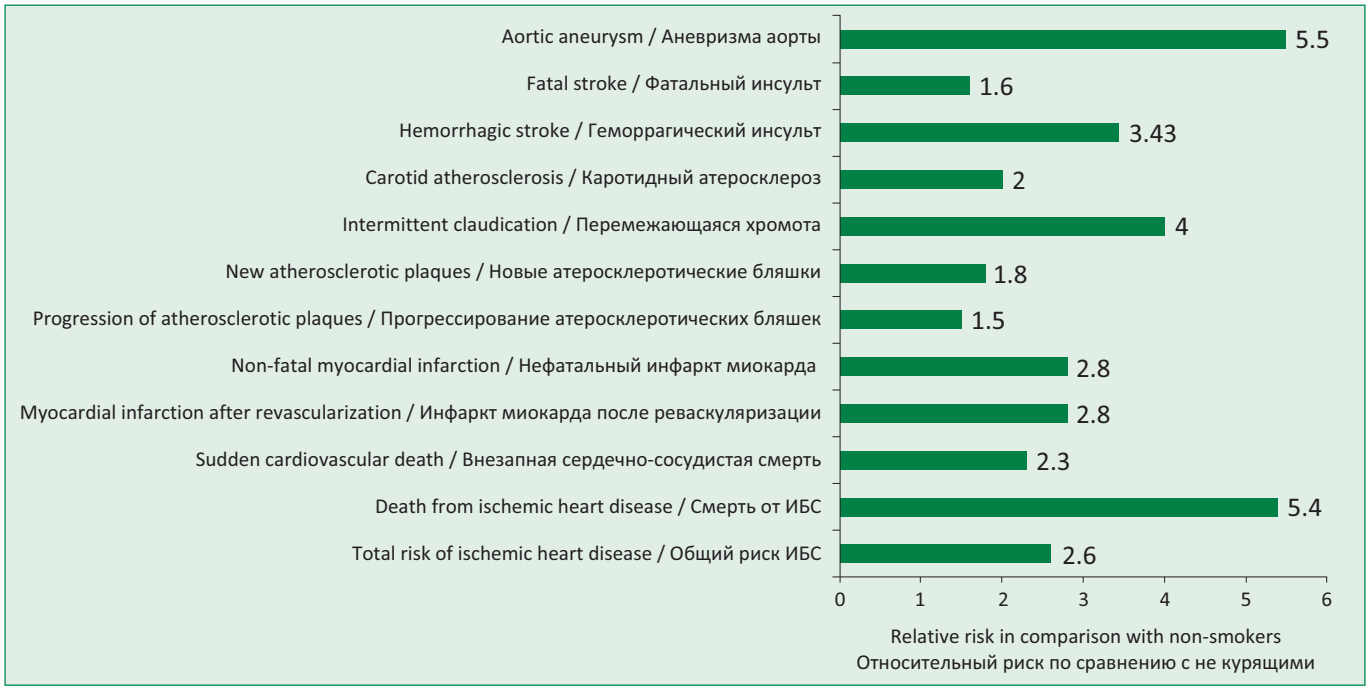


Figure 1. The risk of cardiovascular disease in smokers than non-smokers [15-26]
Рисунок 1. Риск развития ССЗ у курящих по сравнению с некурящими [по 15-26]

новлено, что у курящих лиц по сравнению с никогда не курившими достоверно повышается риск стабильной стенокардии (1,08; 95%ДИ 1,01-1,15), нестабильной стенокардии (1,54; 95% ДИ 1,38-1,72), инфаркта миокарда (ИМ) (2,32; 95% ДИ 2,20-2,45) и сердечно-сосудистой смерти (2,70; 95% ДИ 2,45-2,98). Риск развития неблагоприятных коронарных событий значимо повышался у лиц обоего пола, однако у курящих женщин по сравнению с мужчинами риск ИМ повышался в достоверной большей степени (после поправки на возраст).

Центральным исследованием, изучавшим вклад разных факторов риска в развитие ИМ, является исследование INTERHEART [29]. Исследователи выделили девять факторов риска и оценили их вклад в развитие ИМ у 15152 больных и 14820 относительно здоровых лиц из группы контроля, охватив 52 страны и каждый населенный континент земного шара. Эти 9 факторов все вместе объясняли 90% популяционного атрибутивного риска у мужчин и 94% – у женщин. Результаты оказались одинаковыми во всех географических регионах и этнических группах среди мужчин и женщин, молодых и пожилых лиц. Вклад курения в популяционный атрибутивный риск ИМ был самым высоким – до 35,7%. Курение повышает относительный риск ИМ – 2,87 (95% ДИ 2,58-3,19), и по данному показателю занимает второе место среди 9 факторов риска, уступая только дислипидемии (Apo B/Apo A1) – 3,25 (2,81–3,76) [29].

В исследовании Howe M. и соавт. [30], в котором были проанализированы данные более 3500 пациентов, госпитализированным за период 1999-2006 гг. с острым коронарным синдромом (ОКС), и выявлено, что курящие мужчины и женщины были значительно моложе (55,2±11,2 и 56,6±12,8 лет, соответственно) в момент развития ОКС, чем некурящие (64,4±12,9 и 69,9±13,4 лет, соответственно), с меньшим количеством сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет (СД), АГ, другие сердечно-сосудистые события. Несмотря на это, курильщики имели сходную госпитальную частоту осложнений, а у курящих женщин отмечено больше неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 6-ти месячного периода наблюдения. Wakabayashi K. с соавт. [31] проанализировали данные 1424 больных с ИМ, которым были выполнены чрезкожные коронарные вмешательства с установкой стентов с лекарственным покрытием, и которых они разделили на 3 группы, в том числе – курящих на момент развития ИМ (n=486), бросивших курить (n=349) и никогда не куривших (n=589). Авторы также выявили, что курящие пациенты были достоверно моложе по сравнению с никогда не курившими (p<0,001). Также у курильщиков развившийся ИМ был более обширным, чем у некурящих [максимальный уровень тропонина I8,9 (2,4-38,4) против 6,8 (1,4-30,1) нг/мл; p=0,01]. При этом статистический анализ, выполненный с поправкой на исходные данные и данные ангиографического исследования, показал, что частота первичной конечной точки (общая смертность+нефатальный инфаркт миокарда+диагностированный тромбоз стента в течение 30 дней) не отличалась в группах курящих и некурящих пациентов. Подобные результаты были получены и в других крупных исследованиях, включая the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) registry [32], the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications study (CADILLAC) [33].

Следовательно, ИМ у курящих пациентов обоего пола развивается в более молодом возрасте, при этом, несмотря на возраст и меньшее количество сопутствующих заболеваний, они имеют сходный прогноз в плане развития неблагоприятных коронарных событий с пациентами старших возрастных групп, имеющих множественные факторы риска.

Представляют интерес цитируемые выше данные, полученные Howe M. С соавт. [30]: среди курильщиков женский пол был важным фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 6 мес после ОКС. Исследования, выполненные с помощью внутрисосудистого ультразвука, показали, что в месте разрыва атеросклеротической бляшки у женщин содержится больше тромбов [34], а, учитывая меньший диаметр коронарных артерий [35], меньшего по размеру тромба может оказаться достаточно для развития окклюзии [30]. Другим возможным объяснением может быть снижение стрессоустойчивости, которое у курящих женщин выражено в большей степени по сравнению с курящими мужчинами [36]. Поэтому рекомендации по прекращению курения особо важны для женщин, кроме того, у них возникает необходимость в более «агрессивной» медикаментозной терапии (антитромботической, терапии статинами, антигипертензивной).

Если курящий пациент, перенесший ИМ, не прекращает курить, у него в течение длительного времени сохраняется повышенный риск повторных коронарных событий [37]. Так, Rea Th.D. с соавт. [37] анализировали взаимосвязь курения с риском острых коронарных событий (сердечно-сосудистая смерть+фатальный/нефатальный повторный ИМ) у 2619 больных, перенесших ИМ. Среди включенных пациентов 880 (средний возраст 68,2 года, 46,8% женщины) никогда не курили, а 359 больных (средний возраст 59 лет, 35,9% женщины) курили ранее, и продолжили курить после перенесенного первого ИМ. Период наблюдения в среднем составил 3 года. Авторы выявили, что после поправки на возраст, пол, наличие застойной

сердечной недостаточности, СД, АГ, использование ацетилсалициловой кислоты, употребление алкоголя, индекс массы тела, уровень глюкозы в плазме крови и время от выписки из стационара, у продолжающих курить больных относительный риск повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с никогда не курившими выше, и составляет 1,51 (95% ДИ 1,10-2,07).

Крайне велико влияние курения на прогноз пациентов, нуждающихся в кардиохирургических вмешательствах. Анализ реальной практики в США показал, что 30-дневная летальность после хирургических вмешательств у курящих пациентов на 38% выше по сравнению с некурящими [38]. Курение связано с худшим прогнозом даже после проведения процедур реваскуляризации у пациентов с ИБС, и снижает очевидные преимущества их проведения [39]. Был проведен специальный анализ результатов проспективного рандомизированного многоцентрового исследования SYNTAX (SYNergy Between PCI With TAXUS and Cardiac Surgery), в котором приняли участие 1800 больных, перенесших аортокоронарное шунтирование или чрескожные коронарные вмешательства, период наблюдения в исследовании составлял 5 лет. Среди данной когорты больных 35,3% никогда не курили, а 20,2% курили на момент включения в исследование, при этом в течение 5 лет 40% из них продолжили курить, в то время как 60% – прекратили. Результаты анализов наглядно демонстрируют, что курение является независимым предиктором развития событий первичной комбинированной конечной точки (смерть/ИМ/инсульт) – ОР 1,8 (95% ДИ 1,3-2,5; p=0,001) и MACCE (смерть/ИМ/инсульт/повторная процедура реваскуляризации) – ОР 1,4 (95% ДИ 1,1-1,7; p=0,02). Пациенты, продолжавшие курить, имели достоверно больший риск инфаркта миокарда и тромбоза стента/шунта.

Механизмы развития острых сердечно-сосудистых событий при курении многообразны, и под воздействием компонентов табачного дыма включают, в т.ч., активацию процессов воспаления, агрегации тромбоцитов/тромбогенеза, симпатической нервной системы, развитие эндотелиальной дисфункции [40]. Подробно данные механизмы рассматриваются в ряде специальных обзоров [41,42]. Курение вызывает необратимые изменения в стенках артерий: атеросклеротические изменения магистральных артерий у курильщиков встречаются уже в молодом возрасте [43].

Продемонстрирована устойчивая связь между интенсивностью воздействия табачного дыма и более высокими показателями развития атеросклероза сонной артерии [18]. Показано, что у курильщиков ниже уровень холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), причем, отмечена зависимость между уровнем последнего и интенсивностью курения, а также апопротеинами апо-А1 и апо-А2 [44]. Выявленное повышение общего холестерина и снижение ХС ЛПВП в плазме [45] сочеталось с признаками активации процессов перикисного окисления липидов [46]. В этих условиях липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) также подвержены окислительной модификации, что усиливает их иммунодепрессивный эффект и вносит новый элемент в механизм подавления клеточного иммунитета [47]. Усиление процессов перекисного окисления липидов является одним из наиболее неблагоприятных эффектов курения [46,47]. Курение (окись углерода и никотин) повреждает эндотелий сосудов; в поврежденном эндотелии коронарных артерий формирование атеросклеротических бляшек происходит гораздо быстрее. Также поврежденный эндотелий утрачивает способность продуцировать эндогенные вазодилататорные вещества, способствуя возникновению спазмов и ишемии миокарда [44,48]. Дисфункция эндотелия наиболее выражена в молодом возрасте [48]. Под влиянием курения наблюдается повышение адгезивности и способности тромбоцитов к агрегации; экспрессия гена PIA-2, отвечающего за высокую активность тромбообразования, инициируется курением, что особенно выражено у молодых людей [48].

Учитывая воздействие курения на процессы атерогенеза, а также высокий вклад курения в общий сердечно-сосудистый риск, в европейских рекомедациях ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий (2016 г.) подчеркивается необходимость отказа от курения [49]. В них, в частности, записано, что «отказ от курения имеет явные преимущества воздействия на общий сердечно-сосудистый риск, и, в частности, на ХС ЛПНП, особое внимание должно быть уделено предотвращению увеличения веса у людей, которые бросают курить» [49].

Курение вызывает острое повышение артериального давления (АД) и увеличение частоты сердечных сокращений, которые сохраняются более 15 мин после выкуривания одной сигареты [50], являясь следствием стимуляции симпатической нервной системы на центральном уровне и на уровне нервных окончаний [51]. Параллельно при курении изменяются концентрации катехоламинов в плазме и АД, а также нарушается барорефлекс [51,52]. Хронического влияния курения на офисное АД не выявлено [53], и отказ от курения эти показатели не снижает. Однако исследования с применением суточного мониторирования АД показали, что как у лиц с нормальным АД, так и у нелеченых курящих больных АГ дневное АД оказывается более высоким, чем у некурящих [53-55]. Следует обратить внимание, что уровни АД при суточ-

ном мониторировании более значимо коррелируют с риском развития поражения органов-мишеней и осложнений АГ [56]. Кроме того, помимо влияния на АД, курение является мощным сердечно-сосудистым фактором риска, и отказ от курения, по-видимому, единственное эффективное мероприятие по коррекции образа жизни, служащее профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт, инфаркт миокарда и поражение периферических артерий [56]. По этой причине, как записано в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2013 г.) [56], при каждом контакте с пациентом следует оценивать статус курения и давать больным АГ рекомендации по отказу от него.

Курение повышает риск развития фибрилляции предсердий и ее осложнений: отношение рисков для курящих по сравнению с никогда не курившими составляет 2,05 (95% ДИ 1,71-2,47) [57,58]. Оценка статуса курения наряду с выявлением других факторов риска и сопутствующих заболеваний, оказывающих влияние на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий, их профилактика и лечение (в том числе мероприятия, направленные на прекращение курения) представляются крайне важным, подчеркивается в Европейских рекомендациях по фибрилляции предсердий (2016) [57].

Курение повышает риск развития хронической сердечной недостаточности: в цитируемом выше крупном когортном исследовании отношение рисков (курящие в настоящее время/никогда не курившие) составило 1,62 (1,47-1,79) [26], данная закономерность была выявлена у курящих лиц разного пола примерно в одинаковой степени [26].

Существует четкая зависимость между курением и риском как ишемического, так и геморрагического инсульта, особенно в молодом возрасте [19-21, 59]. В частности, это подтверждено результатами крупного международного исследования INTERSTROKE [59] типа «случай-контроль», в которое были включены 3000 пациентов с первым в жизни инсультом и 3000 контрольных субъектов из 22 стран. Средний возраст больных в INTERSTROKE составил 62 года, в том числе, 1559 пациентов в возрасте до 45 лет. В исследование вошли 10349 пациентов с ишемическим инсультом и 3039 пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями, в результате были идентифицированы 10 факторов риска, признанных ответственными за 90% всех инсультов. Как фактор риска инсульта (без подразделения на типы) курение оказалось на 2-ом месте (ОР 2,09; 99% ДИ 1,75-2,51; популяционный добавочный риск 18,9%, 99% ДИ 15,3-23,1). Курение повышало риск развития обоих анализируемых подтипов инсульта, особенно значительно – ишемического. Относительный риск развития ишемического инсульта у курильщиков по сравнению с некурящими (никогда не курившими и бросившими курить) составил 2,32 (99%ДИ 1,91-2,81), популяционный добавочный риск – 21,4% (99% ДИ 17,5-25,8). Для внутримозгового кровоизлияния относительный риск был 1,45 (99% ДИ 1,07-1,96), популяционный добавочный риск – 9,5% (99% ДИ 4,2-20,0) [59].

В целом курение ассоциируется с примерно вдвое большим риском развития ишемического инсульта [19-21, 59] после поправки на другие факторы риска. Курение также ассоциируется с 2-4-х кратным увеличением риска развития субарахноидального кровоизлияния [20, 60-62]. Имеются данные по влиянию курения на риск внутримозгового кровоизлияния. Помимо уже цитируемого исследования INTERSTROKE [59], в многоцентровом исследовании также по типу «случай-контроль» было обнаружено, что скорректированное отношение шансов для ВМК составляет 1,58 (95% ДИ: 1,02-2,44) [63]. При анализах исследований PHS (Physicians' Health Study) [62] и WHS (Women's Health Study) [20] также была обнаружена подобная зависимость.

В крупном когортном исследовании, проведенном в Великобритании [26], у курящих пациентов по сравнению с никогда не курившими значимо возрастал риск транзиторных ишемических атак – 1,41(95% ДИ 1,28-1,55), ишемического инсульта – 1,90 (95% ДИ 1,72-2,10), субарахноидального кровоизлияния – 2,70 (2,27-3,21) и внутримозгового кровоизлияния – 1,61 (1,37-1,89).

Риск развития инсульта у курильщиков повышен как у мужчин, так и у женщин – соответственно, на 67% и 83% по сравнению с некурящими [64]. Это установлено, в частности, в специальном проведенном мета-анализе 2013 г. [64], в который было включено 81 популяционное когортное исследование, проведенные за период с 1966 по 2013 гг., в которых в общей сложности приняли участие около 4 млн больных. Согласно полученным результатам, риск инсульта был достоверно выше у курящих больных обоего пола по сравнению с некурящими, а между лицами разного пола значимых отличий не выявлено. Однако, картина меняется, если анализировать разные типы инсульта. Так, в данном мета-анализе установлено, что риск ишемического инсульта примерно в одинаковой степени возрастает у курящих мужчин и женщин по сравнению с некурящими (53% и 54%, соответственно), тогда как риск развития геморрагического инсульта (без подразделения на подтипы) хотя и достоверно возрастает по сравнению с некурящими у лиц обоего пола, но у женщин – в значимо большей степени (на 63% у женщин и на 22% – у мужчин) [64]. В крупном английском когортном исследовании [26] также выявлено, что риск развития всех подтипов инсульта (ишемический, суб-

арахноидальное и внутримозговое кровоизлияние) и транзиторных ишемических атак достоверно возрастал (после поправки на возраст) как у мужчин, так и женщин, однако в этом исследовании никаких значимых различий в зависимости от пола пациентов не обнаружено. Риск как ишемического, так и геморрагического (субарахноидальное и внутримозговое кровоизлияние) инсульта возрастает в зависимости от количества выкуриваемых сигарет в день [20, 59].

Курение повышает и риск смерти от инсульта [21, 65, 66]. По оценкам в США курение обусловливает от 12% до 14% всех смертей от инсульта [65]. На основании данных, полученных в исследовании NHIS (National Health Interview Survey), и анализа свидетельств о смерти с 2000 по 2004 гг., Центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) сообщили, что курение послужило причиной 61616 смертей от инсульта среди мужчин и 97681 смертей среди женщин [66].

Курение сигарет также может усиливать эффекты других факторов риска инсульта, в том числе, высокого систолического АД [67], а также приема пероральных контрацептивов (ПК) [68,69]. В частности, обнаружен синергетический эффект между использованием ПК и курением в отношении риска мозгового инфаркта. По сравнению с референтной группой некурящих женщин, не принимавших ПК, у женщин, которые курили, но не использовали препараты этой группы, риск мозгового инфаркта был выше в 1,3 раза (95% ДИ 0,7-2,1), у некурящих женщин, которые принимали ПК – выше в 2,1 раза (95% ДИ 1,0-4,5), а у курящих, которые принимали данные препараты – выше в 7,2 раза (95% ДИ 3,2-16,1). Обратите внимание, что «ожидаемое» отношение риска без учета взаимодействия фактора курения и приема ПК, составило 2,7 [68]. Также отмечался синергетический эффект курения и приема пероральных контрацептивов в отношении риска геморрагического инсульта. По сравнению с референтной группой некурящих женщин, не принимавших ПК, у курящих женщин, которые не принимали эти препараты, риск геморрагического инсульта был выше в 1,6 раза (95% ДИ 1,2-2,0), у некурящих, которые использовали ПК – выше в 1,5 раза (95% ДИ: 1,1-2,1), у курящих, которые использовали ПК – выше в 3,7 раза (95% ДИ: 2,4-5,7) (обратите внимание, что «ожидаемое» отношение риска без учета взаимодействия фактора курения и приема ПК составляет 2,4) [69]. Воздействие курения сигарет на риск ишемического инсульта может быть более выраженным у молодых пациентов, являющихся носителями аллели ε4 аполипопротеина Е (апо-Е) [70].

Курение, вероятно, вносит вклад в повышение риска инсульта посредством как немедленного воздействия на риск образования тромба в пораженных атеросклерозом артериях, так и хронического воздействия, связанного с ускорением прогрессирования атеросклероза [71]. Выкуривание всего одной сигареты увеличивает частоту сердечных сокращений, среднее АД и сердечный индекс, а также уменьшает растяжимость артерий [50, 72, 73]. Помимо немедленных эффектов курения, как активное, так и пассивное воздействие сигаретного дыма ассоциируется с развитием атеросклероза [18]. В дополнение к повышению риска как тромботического, так и эмболического инсульта, курение сигарет примерно утраивает риск развития криптогенного инсульта среди лиц с небольшой степенью атеросклероза и отсутствием источников эмболии в сердце [74].

Учитывая вышеизложенное, в американских рекомендациях по первичной профилактике инсульта [75] записано, что «воздержание от курения сигарет некурящими и отказ от курения продолжающими курить – вот рекомендации, основанные на эпидемиологических исследованиях, которые свидетельствуют об устойчивой и очень сильной зависимости между курением и развитием как ишемического инсульта, так и субарахноидальной гематомы (Класс I; Уровень доказательности B)». Также подчеркивается, что использование комплексного подхода, включающего консультирование, никотинозаместительную терапию и пероральные препараты для отказа от курения, может быть полезным компонентом в рамках общей стратегии по отказу от курения. У каждого пациента внимательно оценивать статус курения табака (Класс I; Уровень доказательности B) [75].

Курение сигарет является самым важным фактором риска для развития и прогрессирования заболеваний периферических артерий (ЗПА) [22, 23, 25, 26, 76-78]. Среди пациентов с ЗПА около 80% либо курят в данный момент, либо курили в прошлом [77]. Риск развития ЗПА у курильщиков в 3-6 раз выше, чем у некурящих [26, 78]. Так, в мета-анализе Lu L. И соавт. [78], в который были включены результаты 55 исследований, выявлена значимая взаимосвязь курения и ЗПА в общей популяции: ОР составил 3,08 (95% ДИ 2,56-3,59). В цитируемом выше крупном когортном исследовании [26] соотношение рисков у курящих и никогда не куривших в отношении ЗПА достигало 5,16 (4,80-5,54). Риск был значимо повышен у курильщиков обоего пола, однако у курящих мужчин в достоверно большей степени, чем у курящих женщин. Поэтому прекращение курения является главной задачей в лечении пациентов с ЗПА [79]. Курение значимо повышает и риск развития аневризмы брюшного отдела аорты у лиц обоего пола [24, 26]. Установлено, что отношение рисков ее развития у курильщиков по сравнению с никогда не курившими, достигает 5,18 (95% ДИ 4,61-5,82) [26].

## Заключение

Таким образом, курение на сегодняшний день является главным «поведенческим» неблагоприятным фактором риска развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний и смертности. Поэтому борьба с курением является приоритетной задачей здравоохранения.

**Конфликт интересов.** Помощь в публикации статьи оказана компанией Пфайзер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** Assistance in the publication of the article was provided by Pfizer, but it did not affect the authors' own opinion.

## References / Литература

1. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneva: World Health Organization; 1998.
2. Gender empowerment and female-to-male smoking prevalence ratios. Available at: http://www.who.int/bulletin/volumes/89/3/10-079905/en/. Checked by 30.11.2017.
3. Prevalence of tobacco smoking. WHO - Global Health Observatory data. Available at: http://www.who.int/gho/tobacco/use/en/. Checked by 30.11.2017.
4. The State Duma ratified the WHO framework convention on tobacco control. Available at: http://www.newsru.com/russia/11apr2008/voz.html. Checked by 30.11.2017. (In Russ.) [Госдума ратифицировала рамочную конвенцию ВОЗ по борьбе против табака. Доступно на: http://www.newsru.com/russia/11apr2008/voz.html. Проверено 30.11.2017].
5. Balanova Yu.A., Kontsevaya A.V., Shalnova S.A., et al. The prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population according to the results of the ESSE-RF study. Profilakticheskaja Medicina. 2014;5:42-52. (In Russ.) [Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А., и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно- сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. Профилактическая Медицина. 2014;5:42-52].
6. Comprehensive observation of the living conditions of the population. Federal Service of State Statistics. Available at: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/KOUZ/survey0/index.html. Checked by 11/30/2012. (In Russ.) [Комплексное наблюдение условий жизни населения. Федеральная служба государственной статистики. Доступно на: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/KOUZ/survey0/index.html. Проверено 30.11.2017].
7. The fate of smokers in Russia. Press Release №2643. VTsIOM Institute. Available at: https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=114927. Checked by 11/30/2012 (In Russ.) [Судьба курильщиков в России. Пресс-выпуск №2643. Институт ВЦИОМ. Доступно на: https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=114927. Проверено 30.11.2017].
8. The Ministry of Health decided to wean Russians from smoking by a ban on the sale of cigarettes. Available at: http://www.izvestia.ru/news/656193. Checked by 11/30/2012. (In Russ.) [Минздрав решил отучить россиян от курения запретом на продажу сигарет. Доступно на: http://izvestia.ru/news/656193. Проверено 30.11.2017].
9. Global survey of the adult population on the use of tobacco products. Russian Federation, 2009. Country report. Federal Service of State Statistics. Available at: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/GATS.doc. Checked by 11/30/2012 (In Russ.) [Глобальный опрос взрослого населения о пользовании табачными изделиями. Российская Федерация, 2009 г. Страновой отчет. Федеральная служба государственной статистики. Доступно на: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/GATS.doc. Проверено 30.11.2017].
10. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PloSMedicine. 2006;3(11):e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442.
11. The health consequences of smoking - 50 years of progress: a report of the Surgeon General, 2014. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, Atlanta, GA. Available at: https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf . Checked by 30.11.2017.
12. How Tobacco Smoke Causes Disease: What It Means to You [Электронный ресурс] // U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010. Available at: https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2010/consumer_booklet/pdfs/consumer.pdf. Checked by 30.11.2017.
13. Centers for Disease Control and Prevention. QuickStats: Number of Deaths from 10 Leading Causes - National Vital Statistics System, United States, 2010. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2013:62(08);155.
14. Mokdad A.H., Marks J.S., Stroup D.F., Gerberding J.L. Actual causes of death in the United States, 2000. JAMA. 2004;291(10):1238-45. doi:10.1001/jama.291.10.1238.
15. Hasdai D., Garratt K.N., Grill D.E., et al. Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med. 1997;336(11):755-61. doi: 10.1056/NEJM199703133361103.
16. Wannamethee G., Shaper A.G., Macfarlane P.W., Walker M. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. Circulation. 1995;91(6):1749-56. doi: 10.1161/01.CIR.91.6.1749.
17. Goldstein L.B., Adams R., Alberts M.J., et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. Stroke 2006;37:1583-133. doi: 10.1161/01.STR.0000223048.70103.F1
18. Howard G., Wagenknecht L.E., Burke G.L, et al. Cigarette Smoking and Progression of Atherosclerosis The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. JAMA 1998;279(2):119-24. doi:10.1001/jama.279.2.119
19. Colditz G.A., Bonita R., Stampfer M.J., et al. Cigarette Smoking and Risk of Stroke in Middle-Aged Women. N Engl J Med. 1988;318:937-41. doi: 10.1056/NEJM198804143181501.
20. Kurth T., Kase C.S, Berger K., et al. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. Stroke. 2003;34(12):2792-5. doi: 10.1161/01.STR.0000100165.36466.95.
21. Hart C.L., Hole D.J., Smith G.D. Risk factors and 20-year stroke mortality in men and women in the Renfrew/Paisley study in Scotland. Stroke. 1999;30(10):1999-2007. doi: 10.1161/01.STR.30.10.1999.
22. Hankey G.J., Norman P.E., Eikelboom J.W. Medical treatment of peripheral arterial disease. JAMA. 2006;295(5):547-53. doi:10.1001/jama.295.5.547.
23. Hooi J.D., Kester A.D, Stoffers H.E., et al. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. Am J Epidemiol. 2001;153(7):666-72.
24. Vardulaki K.A., Walker N.M., Day N.E., et al. Quantifying the risks of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm. Br J Surg. 2000;87(2):195-200. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01353.x.
25. Criqui M.H. Peripheral arterial disease--epidemiological aspects. Vasc Med. 2001;6(3 Suppl):3-7. doi: 10.1177/1358836X0100600i102.
26. Pujades-Rodriguez M., George J., Shah A.D., et al. Heterogeneous associations between smoking and a wide range of initial presentations of cardiovascular disease in 1 937 360 people in England: lifetime risks and implications for risk prediction. International Journal of Epidemiology. 2015;44(1):129–41. doi: 10.1093/ije/dyu218.
27. Tolstrup J.S., Hvidtfeldt U.A., Flachs E.M., et al. Smoking and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and older adults. Am J Public Health. 2014;104(1):96-102. doi: 10.2105/AJPH.2012.301091.
28. Menotti A., Lanti M., Nedeljkovic S., et al. The relationship of age, blood pressure, serum cholesterol and smoking habits with the risk of typical and atypical coronary heart disease death in the European cohorts of the Seven Countries Study. Int J Cardiol. 2006;106(2):157-63. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.12.092.
29. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART study). Lancet. 2004; 364(9438):937–52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
30. Howe M., Leidal A., Montgomery D., Jackson E. Role of cigarette smoking and gender in acute coronary syndrome events. Am J Cardiol. 2011;108(10):1382-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.059.
31. Wakabayashi K., Romaguera R., Laynez-Carnicero A., et al. Impact of smoking on acute phase outcomes of myocardial infarction. Coron Artery Dis. 2011;22(4):217-22. doi: 10.1097/MCA.0b013e3283441d28.
32. Himbert D., Klutman M., Steg G., et al.; GRACE Investigators. Cigarette smoking and acute coronary syndromes: a multinational observational study. Int J Cardiol. 2005;100(1):109-17. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.10.004.
33. Weisz G., Cox D.A., Garcia E., et al. Impact of smoking status on outcomes of primary coronary intervention for acute myocardial infarction--the smoker's paradox revisited. Am Heart J. 2005;150(2):358-64. doi: 10.1016/j.ahj.2004.01.032.
34. Kruk M., Pregowski J., Mintz G.S., et al. Intravascular ultrasonic study of gender differences in ruptured coronary plaque morphology and its associated clinical presentation. Am J Cardiol. 2007;100(2):185-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.02.084.
35. Kim S.G., Apple S., Mintz G.S., et al. The importance of gender on coronary artery size:in-vivo assessment by intravascular ultrasound. Clin Cardiol. 2004;27:291–4. doi: 10.1002/clc.4960270511.
36. Back S.E., Waldrop A.E., Saladin M.E., et al. Effects of gender and cigarette smoking on reactivity to psychological and pharmacological stress provocation. Psychoneuroendocrinology. 2008;33(5):560-8. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.01.012.
37. Rea T.D., Heckbert S.R., Kaplan R.C., et al. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. Ann Intern Med. 2002;137(6):494-500. doi: 10.7326/0003-4819-137-6-200209170-00009.
38. Turan A., Mascha E.J., Roberman D., et al. Smoking and perioperative outcomes. Anesthesiology. 2011;114(4):837-46. doi: 10.1097/ALN.0b013e318210f560.
39. Zhang Y.J., Iqbal J., van Klaveren D., et al. Smoking is associated with adverse clinical outcomes in patients undergoing revascularization with PCI or CABG: the SYNTAX trial at 5-year follow-up. J Am Coll Cardiol. 2015;65(11):1107-15. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.014.
40. Benowitz N.L., Burbank A.D. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. Trends Cardiovasc Med. 2016;26(6):515-23. doi:10.1016/j.tcm.2016.03.001.
41. Gupta R., Gurm H., Bartholomew J.R. Smokeless tobacco and cardiovascular risk. Arch Intern Med. 2004;164(17):1845-9. doi: 10.1001/archinte.164.17.1845.

42. Yanbaeva D.G., Dentener M.A., Creutzberg E.C., et al. Systemic effects of smoking. Chest. 2007;131(5):1557-66. doi: 10.1378/chest.06-2179.
43. Todua F.I., Gachechiladze D.G., Balavadze N.B., Ahvelediane M.V. Influence of a number of atherogenic risk factors on the state of the intima - media complex of the common carotid artery. Kardiologiia. 2003;3:50-3. (In Russ.) [Тодуа Ф.И., Гачечиладзе Д.Г., Балавадзе Н.Б., Ахвледиане М.В. Влияние ряда атерогенных факторов риска на состояние комплекса интима-медиа общей сонной артерии. Кардиология. 2003;3:50-3].
44. Oganov R.G. Primary prophylaxis of ischemic heart disease. Moscow: Meditsina; 1990 (In Russ.) [Оганов Р.Г. Первичная профилактика ишемической болезни сердца. М.: Медицина; 1990].
45. Muscat J.E., Harris R.E., Haley N.J., Wynder E.L. Cigarette smoking and plasma cholesterol. Am Heart J. 1991;121(1 Pt 1):141-7. doi: 10.1016/0002-8703(91)90967-M.
46. Petruzzelli S., Hietanen E., Bartsch H., et al. Pulmonary lipid peroxidation in cigarette smokers and lung cancer patients. Chest. 1990;98(4):930-5. doi: 10.1378/chest.98.4.930.
47. Harrats D., Ben-Naim M., Debach Y. Cigarette smoking renders LDL susceptible to peroxidative modification and enhanced metabolism by macrophages. Atherosclerosis. 1989;79(2-3):245-52. doi: 10.1016/0021-9150(89)90130-5.
48. Syrkin A., Novikova N., Horustovich N. Features of coronary heart disease in young. Vrach. 2001; 4: 5-8 (In Russ.) [Сыркин А., Новикова Н., Горустович Н. Особенности ишемической болезни сердца у молодых. Врач. 2001;4:5-8].
49. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 2016;253:281-344. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018.
50. Groppelli A., Omboni S., Parati G., Mancia G. Blood pressure and heart rate response to repeated smoking before and after beta-blockade and selective alpha 1 inhibition. J Hypertens Suppl. 1990;8(5):S35-40.
51. Grassi G., Seravalle G., Calhoun D.A, et al. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. Circulation. 1994;90(1):248-53. doi: 10.1161/01.CIR.90.1.248.
52. Mancia G., Groppelli A., Di Rienzo M., et al. Smoking impairs baroreflex sensitivity in humans. Am J Physiol. 1997;273(3 Pt 2):H1555-60.
53. Primatesta P., Falaschetti E., Gupta S., et al. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. Hypertension. 2001;37(2):187-93. doi: 10.1161/01.HYP.37.2.187.
54. Groppelli A., Giorgi D.M., Omboni S., et al. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. J Hypertens. 1992;10:495–9.
55. Mann S.J., James G.D., Wang R.S., Pickering T.G. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. JAMA. 1991;265(17):2226-8. doi: 10.1001/jama.1991.03460170080037.
56. 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). J Hypertens. 2013;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
57. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Europace. 2016;18(11):1609-78. doi: 10.1093/europace/euw295.
58. Chamberlain A.M., Agarwal S.K., Folsom A.R., et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Heart Rhythm. 2011;8(8):1160-6. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.03.038.
59. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L., et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet. 2010;376(9735):112-23. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
60. Feigin V., Parag V., Lawes C.M., et al. Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-Pacific region: an overview of 26 cohorts involving 306,620 participants. Stroke. 2005;36(7):1360-5. doi.org/10.1161/01.STR.0000170710.95689.41.
61. Feigin V.L., Rinkel G.J., Lawes C.M., et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. Stroke. 2005;36(12):2773-80. doi.org/10.1161/01.STR.0000190838.02954.e8.
62. Kurth T., Kase C.S., Berger K., et al. Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. Stroke. 2003;34(5):1151-5. doi.org/10.1161/01.STR.0000065200.93070.32.
63. Feldmann E., Broderick J.P., Kernan W.N., et al. Major risk factors for intracerebral hemorrhage in the young are modifiable. Stroke. 2005;36(9):1881-5. doi.org/10.1161/01.STR.0000177480.62341.6b.
64. Peters S.A., Huxley R.R., Woodward M. Smoking as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 81 cohorts, including 3,980,359 individuals and 42,401 strokes. Stroke. 2013;44(10):2821-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002342.
65. Thun M.J., Apicella L.F., Henley S.J. Smoking vs other risk factors as the cause of smoking-attributable deaths: confounding in the courtroom. JAMA. 2000;284(6):706-12. doi:10.1001/jama.284.6.706.
66. Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses–United States, 2000–2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008;57(45);1226-8.
67. Nakamura K., Barzi F., Lam T.H., et al. Cigarette smoking, systolic blood pressure, and cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. Stroke. 2008;39(6):1694-702. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.496752.
68. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet. 1996;348(9026):498-505. doi.org/10.1016/S0140-6736(95)12393-8.
69. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet. 1996;348(9026):505-10. doi.org/10.1016/S0140-6736(95)12394-6.
70. Pezzini A., Grassi M., Del Zotto E., et al. Synergistic effect of apolipoprotein E polymorphisms and cigarette smoking on risk of ischemic stroke in young adults. Stroke. 2004;35(2):438-42. doi.org/10.1161/01.STR.0000112973.00867.98.
71. Burns D.M. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis. 2003;46(1):11-29. doi.org/10.1016/S0033-0620(03)00079-3.
72. Kool M.J., Hoeks A.P., Struijker Boudier H.A., et al. Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. J Am Coll Cardiol. 1993;22(7):1881-6. doi.org/10.1016/0735-1097(93)90773-T.
73. Silvestrini M., Troisi E., Matteis M., et al. Effect of smoking on cerebrovascular reactivity. J Cereb Blood Flow Metab. 1996 Jul;16(4):746-9. doi: 10.1097/00004647-199607000-00027.
74. Karttunen V., Alfthan G., Hiltunen L., et al. Risk factors for cryptogenic ischaemic stroke. Eur J Neurol. 2002;9(6):625-32.
75. Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R.J., et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011;42(2):517-84. doi: 10.1161/STR.0b013e3181fcb238.
76. Agarwal S. The association of active and passive smoking with peripheral arterial disease: results from NHANES 1999-2004. Angiology. 2009;60(3):335-45. doi: 10.1177/0003319708330526.
77. Meyers D.G., Neuberger J.S., He J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2009;54(14):1249-55. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.022.
78. Lu L., Mackay D.F., Pell J.P. Meta-analysis of the association between cigarette smoking and peripheral arterial disease. Heart. 2014;100(5):414-23. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304082. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304082.
79. Gerhard-Herman M.D., Gornik H.L., Barrett C., et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2017;135(12):e686-e725. doi: 10.1161/CIR.0000000000000470.

*About the Authors:*
***Olga D. Ostroumova*** *– MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*
***Alexander A. Izvekov*** *– MD, PhD, Head Physician, City Clinical Hospital named after E.O. Mukhin*
***Nadezhda Yu. Voevodina*** *– MD, PhD, Deputy Chief Physician on Medical Issues, City Clinical Hospital named after E.O. Mukhin*

*Сведения об авторах*
***Остроумова Ольга Дмитриевна*** *– д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова*
***Извеков Александр Александрович*** *– к.м.н., главный врач, Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина*
***Воеводина Надежда Юрьевна*** *– к.м.н., зам. главного врача по медицинской части, Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина*