

Какие “новые” факторы целесообразно учитывать при оценке сердечно-сосудистого риска?

Смирнова М. Д., Барина И. В., Фофанова Т. В., Бланкова З. Н., Свирида О. Н., Агеев Ф. Т., Бойцов С. А.

ФГБУ “Научный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России. Москва, Россия

Одна из причин высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — недостаточность эффективных мер по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО), связанная с трудностью своевременного выявления и коррекции факторов риска (ФР) и лиц с высоким индивидуальным риском ССО. Особенно это актуально в отношении больных традиционно относящихся к группе низкого/умеренного риска. Группа эта неоднородна. Часто клинические проявления атеросклероза впервые возникают при отсутствии “классических” ФР. В последнее время в качестве возможных факторов, повышающих риск развития ССЗ и ССО, рассматриваются: частота сердечных сокращений, повышенное образование конечных продуктов гликации, нарушения минерального обмена костной ткани, функции щитовидной железы, низкая приверженность терапии, психосоциальные факторы, а также климатические влияния. Анализу доказательной базы

влияния этих “новых” ФР ССЗ и индивидуальному прогнозу пациента посвящен этот обзор.

Ключевые слова: “новые” факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, сердечно-сосудистый риск, частота сердечных сокращений, нарушения минерального обмена, гипотиреоз, конечные продукты гликации, приверженность терапии, психосоциальные факторы.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):77–85
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-77-85>

Поступила 20/07-2018

Принята к публикации 27/09-2018



What “new” factors should be considered when assessing cardiovascular risk?

Smirnova M. D., Barinova I. V., Fofanova T. V., Blankova Z. N., Svirida O. N., Ageev F. T., Boytsov S. A.
Scientific Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health. Moscow, Russia

One of the causes of high mortality from cardiovascular diseases is the lack of effective measures for the primary and secondary prevention of cardiovascular complications (CCO), due to the difficulty of timely identification risk factors (RF) and individuals with a high individual risk of CCO. This is especially true for patients from low/mean risk. This group is heterogeneous. Often, clinical manifestations of atherosclerosis occur for the first time without “classical” RF. Possible factors that increase the risk of developing cardiovascular diseases and CCO, are: heart rate, increased formation of advanced glycation endproducts, disorders of bone mineral metabolism, thyroid function, low adherence to therapy, psychosocial factors and climatic features. This review is devoted to the analysis of the evidence base of the influence of these “new” CCO RF and the individual patient prognosis.

Key words: “new” risk factors for cardiovascular complications, cardiovascular risk, heart rate, mineral metabolism disorders,

hypothyroidism, advanced glycation endproducts, therapy adherence, psychosocial factors.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):77–85
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-77-85>

Smirnova M. D. ORCID: 0000-0001-6515-3882, Barinova I. V. ORCID: 0000-0003-3753-1860, Fofanova T. V. ORCID: 0000-0002-3321-2902, Blankova Z. N. ORCID: 0000-0002-9858-6956, Svirida O. N. ORCID: 0000-0003-1317-036X, Ageev F. T. ORCID: 0000-0003-4369-1393, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406.

Received: 20/07-2018 **Accepted:** 27/09-2018

АГ — артериальная гипертония, ВР — высокий риск, ГТ — гипотиреоз, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КПГ — конечные продукты гликации, КПГф — показатели аутофлуоресценции конечных продуктов гликации, МПКТ — минеральная плотность костной ткани, НР — низкий риск, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОР — относительный риск, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, СГТ — субклинический гипотиреоз, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, УР — умеренный риск, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЩЖ — щитовидная железа, HR — hazard ratio, OR — odds ratio, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: naliya1@yandex.ru

Тел.: +7 (495) 414-61-66, +7 (926) 165-11-39

[Смирнова М. Д.* — д.м.н., с.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-6515-3882, Барина И. В. — к.м.н., м.н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-3753-1860, Фофанова Т. В. — д.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-3321-2902, Бланкова З. Н. — к.м.н., н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-9858-6956, Свирида О. Н. — к.м.н., м.н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-1317-036X, Агеев Ф. Т. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, ORCID: 0000-0003-4369-1393, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406].

Одна из причин высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — недостаточная эффективность мер по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Это связано с трудностью своевременного выявления факторов риска (ФР) и лиц с высоким индивидуальным риском ССО. Оценка суммарного риска является необходимым компонентом при разработке рекомендаций в профилактической кардиологии. Ее функция — обеспечение надежной оценки вероятности развития ССО у пациента в ближайшие годы. Для определения суммарного риска развития ССЗ было разработано множество различных моделей, однако все они имеют свои ограничения. Недостатком известных шкал риска служит экстраполяция результатов когортных наблюдений при прогнозировании индивидуального риска больного, что не обеспечивает абсолютную точность результата, а носит вероятностный характер. В результате возможность совпадений при небольшом наборе признаков, включенных в шкалы риска, например, модели SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) (Европейской и Российской) у конкретного лица может быть относительно невысокой. Очевидно, что оценка суммарного риска должна иметь более универсальный характер, учитывать реальные клинические характеристики пациентов и быть адаптирована к популяции России. Особенно это актуально в отношении больных традиционно относящихся к группе низкого/умеренного риска (НР/УР). Эта группа пациентов с оценкой 0-4% по SCORE, на самом деле очень неоднородна. Частота выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях у мужчин и женщин со SCORE <5% моложе 50 лет составляет 44% и 46%, соответственно, а >50 лет — 69% и 78% [1]. Очень важно вычленив из этой группы пациентов, нуждающихся в более пристальном внимании. Наряду с этим представляется актуальным расширение показаний к медикаментозной профилактике возникновения ССЗ и ССО в группах УР. Значимость для развития ССЗ таких “классических” ФР, как возраст, сахарный диабет, мужской пол, курение, семейный анамнез раннего развития ССЗ, артериальная гипертензия (АГ), убедительно доказана. Однако достаточно часто клинические проявления атеросклероза — острый инфаркт миокарда (ОИМ), стенокардия, впервые возникают и при отсутствии большинства из перечисленных ФР. Поэтому для улучшения прогнозирования заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС) и других ССЗ, а, следовательно, определения показаний к активной первичной профилактике необходимы дополнительные критерии — достоверные и удобные для применения в повседневной врачебной деятельности. В настоящее время для уточне-

ния риска развития ССО у больных кардиологического профиля все больше внимания уделяется выявлению и использованию, так называемых “новых”, недостаточно изученных ФР, таких, например, как частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень конечных продуктов гликации (КПГ), нарушение минерального обмена, функции щитовидной железы (ЩЖ), приверженности терапии, климатических и психосоциальных факторов. Также представляется актуальным определение взаимосвязи между “классическими”, в частности липидным профилем и жесткостью сосудистой стенки, и “новыми” ФР.

ЧСС

В настоящее время ЧСС из обычной клинической переменной превратилась в маркер риска развития ССЗ. Прогностическое значение повышенной ЧСС в покое подтверждается в общей популяции, у пациентов с АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2]. Этот фактор оказывает влияние независимо от возраста, “классических” ФР или сопутствующих заболеваний [2]. В ходе многоцентрового, эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) выявлены существенные ассоциации между повышенной ЧСС и метаболическими ФР, воспалением [3]. В 2018г были опубликованы данные, показавшие ассоциацию между ЧСС и “немыми” инфарктами головного мозга [4]. Многофакторный анализ показал, что ночное повышение ЧСС было статистически значимым ФР этого состояния — отношение шансов (ОШ) 1,29 на 10 уд./мин; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03-1,61 (p=0,026), независимым от “классических” ФР. Однако исследований, прицельно изучающих влияние ЧСС на прогноз у больных НР/УР, насколько известно, не проводили.

Накопление КПГ

Накапливается все больше информации об участии гликации (гликирования, гликолизирования) белков в процессах развития атеросклероза. Гликация обусловлена способностью глюкозы создавать с аминокетонами различных белков и, возможно, с ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота), различные соединения, которые служат исходным материалом для образования необратимых в химических реакциях веществ, названных КПГ [5]. КПГ могут запускать множество аномальных процессов в клетках и тканях, приводящих к морфофункциональным изменениям сосудистой стенки: дисфункции эндотелия, снижению эластичности и др., и способствующих ускоренному развитию атеросклероза [6]. Значимость гликации очевидна при состояниях, сопровождающихся

повышением уровня глюкозы в крови — сахарный диабет (СД), метаболический синдром [7]. Однако имеющиеся в настоящее время экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о ключевой роли этого патофизиологического процесса в развитии сосудистых осложнений не только при нарушениях углеводного обмена [8], но и при почечной недостаточности [9], АГ [10], периферическом атеросклерозе [11]. Принимая во внимание важный вклад гликации в изменение структуры и функции сосудистой стенки, определение КПП представляется перспективным методом оценки прогноза и тяжести заболевания кардиологических больных. До недавнего времени в распоряжении специалистов имелись только инвазивные и дорогостоящие способы измерения КПП (определение в плазме крови, в кожном биоптате), что затрудняло использование этого метода в рутинной практике. В настоящее время единственным диагностическим устройством, которое неинвазивно измеряет содержание КПП в тканях, является AGE-reader. В основе действия прибора лежит метод флуоресценции в ультрафиолетовом свете. Показатели аутофлуоресценции (КППаф), полученные с помощью AGE-reader, продемонстрировали тесную корреляцию с количеством КПП, определенным в кожном биоптате, взятом на том же участке кожи [12]. Прибор прошел клиническую валидацию в крупномасштабных исследованиях у больных СД [13] и с хронической почечной недостаточностью [14]. Доказана корреляция показателей КППаф с уровнем гликированного гемоглобина, С-реактивного белка, степенью кальцинирования коронарных артерий [15]. Клинические исследования продемонстрировали, что показатели КППаф могут служить независимыми маркерами воспаления у больных стабильной ИБС и ОИМ с подъемом сегмента ST [15]. Таким образом, перспективным кажется использование КППаф как скринингового исследования с целью уточнения степени индивидуального риска как у больных ИБС, так и у больных с НР и УР ССО, определяемым традиционными методами. Однако, в настоящее время работы, посвященные этому вопросу, носят пилотный характер, число их незначительно и выполнены они на небольших группах [11, 16]. По представленным результатам получена взаимосвязь между КППаф и скоростью пульсовой волны, отражающей сосудистую жесткость, у больных из группы УР/высокого риска (ВР) развития ССО без СД ($r=0,44$; $p=0,0003$) [17].

Косвенным подтверждением вклада гликации в развитие ССО стали результаты масштабного, когортного исследования PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology), которое показало, что высокое потребление углеводов ассоциируется с повышенной смертностью [18].

Гипотиреоз

Гипотиреоз (ГТ) является наиболее частым вариантом нарушения функции ЩЖ. Распространенность манифестного ГТ в популяции составляет 1-2%, а субклинического (СГТ) до 10%, увеличиваясь с возрастом до 20% [19]. ГТ способствует развитию нарушений липидного спектра, функции эндотелия, повышению жесткости магистральных артерий и ухудшению диастолической функции левого желудочка [20-21]. При этом есть все основания считать, что изменения в сердечно-сосудистой системе происходят уже на субклинической стадии ГТ. В крупных исследованиях было показано повышение риска развития ИБС, ИМ, ХСН и смертности от ССЗ у больных СГТ [22, 23]. Результаты проведенных мета-анализов подтвердили наличие этих взаимосвязей [24]. Предполагается, что наиболее вероятными предикторами повышения риска ССО являются возраст и уровень тиреотропного гормона. Сердечно-сосудистая смертность увеличивается при повышении уровня тиреотропного гормона >7 мЕд/л. Наибольшее влияние СГТ оказывает на больных <65 лет, тогда как у более старших пациентов влияние СГТ на прогноз ослабевает [24].

Нарушение минерального обмена костной ткани

Остеопорозом страдает >200 млн жителей в мире. В РФ результаты проведенных эпидемиологических исследований позволяют предположить, что остеопороз имеют 14 млн человек (10% населения страны), а еще у 20 млн граждан имеется остеопения, также приводящая к увеличению риска возникновения переломов [25]. Клиническими исследованиями доказана взаимосвязь между исходным снижением минеральной плотности костной ткани и риском развития ССЗ в будущем, позволяющая предположить, что наличие остеопороза может являться дополнительным ФР развития сердечно-сосудистых событий как у женщин [26], так и мужчин [27]. В 2012г в проспективном исследовании ($n=6092$), период наблюдения 5 лет, было выявлено увеличение риска развития ССЗ у пациентов со значимыми минеральной плотности костной ткани (МПКТ), находящимися в нижнем квартиле — hazard ratio (HR) 3,51; 95% ДИ 1,94-6,35, после поправки на возраст и пол [28]. В 2012г было показано, что снижение МПКТ шейки бедра ассоциировалось с увеличением риска развития ОИМ у женщин — HR 1,33; 95% ДИ 1,08-1,66 ($p<0,01$) и мужчин — HR 1,56; 95% ДИ 1,22-2,00 ($p<0,01$) [29]. В Тайванском популяционном исследовании получены сходные результаты [30]. В популяционном исследовании в 2015г [31] выявлено увеличение риска развития ИБС у пациентов с остеопорозом — HR 1,30; 95% ДИ 1,23-1,38, средний период наблюдения 6,54 года, по сравнению с группой контроля

после поправки на возраст, пол, сопутствующие заболевания, терапию эстроген-содержащими препаратами. Необходимо отметить, однако, что группа пациентов с диагностированным остеопорозом исходно статистически значимо имела большую частоту сердечно-сосудистых ФР, таких как СД 2 типа, АГ, дислипидемия, хроническая болезнь почек и др. В крупных исследованиях выявлена четкая связь между наличием остеопороза и риском развития инсульта [32], ХСН [33]. По результатам опубликованного мета-анализа в 2017г [34], включающего 28 проспективных исследований (n=1107885 участников, средний срок наблюдения 5 лет), подтверждено увеличение риска развития ССЗ: ИБС, цереброваскулярных заболеваний, сердечно-сосудистой смертности, у лиц с низкой МПКТ — HR=1,33; 95% ДИ 1,27-1,38. Наличие переломов также было ассоциировано с увеличением риска развития ССЗ — HR=1,20; 95% ДИ 1,06-1,37.

Механизмы взаимосвязи между состоянием костной ткани и артериальной стенкой до конца не изучены. Предполагается наличие провоцирующего фактора, вызывающего деминерализацию первой и минерализацию второй. Например, хроническое воспаление оказывает противоположное воздействие на мягкие и твердые ткани. Клиническими примерами являются кальцинирующий тендинит и остеомиелит. Кажется логичным предположение, что кальций, который высвобождается из костной ткани, транспортируется в сосудистую стенку. Однако если вспомнить о жесткой регуляции концентрации кальция в крови, которая осуществляется паратиреоидным гормоном, экскрецией его почками, а также о наличии ингибиторов минерализации, таких как фетуин, этот механизм представляется маловероятным. Потенциальным механизмом может являться высвобождение в процессе резорбции костной ткани триггерных факторов, способствующих минерализации артерий [35]. Среди патофизиологических последствий кальцификации артерий рассматривают увеличение жесткости сосудистой стенки [36], с последующим повышением пульсового давления, дополнительной нагрузкой на левый желудочек, развитием его гипертрофии и субэндокардиальной ишемии, ремоделирование экстра- и интракраниальных сосудов с повышением риска развития инсульта [37]. Ранее исследованиями доказано, что кальцификация артерий является независимым ФР развития ССО. Коронарная кальцификация служит предиктором сердечно-сосудистых событий и расценивается как предиктор ИБС [38, 39]. Не до конца изучено влияние кальцификации атеросклеротической бляшки на ее стабильность [40, 41]. В нескольких обзорных статьях подробно описаны возможные виды и механизмы кальцификации артерий, схожие с остеогенезом: остеобластная и остеокластная дифферен-

цировка циркулирующих клеток и/или клеток артериальной стенки, формирование матриксных пузырьков, кристаллов гидроксиапатита, участие в кальцификации артерий и костной ткани общих регуляторных субстанций и др. [35, 42]. Общими ФР развития остеопороза и ССЗ являются возраст, курение, низкий уровень физической активности, менопауза, влияние симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, окислительный стресс, низкий уровень витамина Д и др. [43].

Приверженность терапии

Как показывают опубликованные к настоящему времени исследования, приверженность пациентов лечению является ключевым фактором успешности антигипертензивной и гиполипидемической терапии, и позволяет существенно снизить риск развития ССО независимо от класса принимаемого препарата [44, 45]. Накоплено достаточно фактов, подтверждающих влияние высокой приверженности лечению на “конечные точки” в процессе длительных лечения и наблюдения пациентов, как с хроническими заболеваниями, так при первичной профилактике. Высокая приверженность антигипертензивному лечению ассоциируется с 38% снижением риска ССО по сравнению с низкой приверженностью [46]. Риск госпитализаций, повторных госпитализаций, преждевременной смерти в 5,4 раза ниже при АГ и в 2,8 раза при дислипидемии у приверженных терапии пациентов по сравнению с неприверженными [47, 48]. Особенно актуальна проблема приверженности у больных с НР и УР ССО. Согласно [49] молодой возраст — odds ratio (OR)=4,2, 1,1-15,8, и НР развития ИМ (OR=2,5, 1,0-6,3) показали себя независимыми ФР неприверженности терапии АГ и дислипидемии. По данным [50] осложненное течение АГ в сочетании с ИБС или СД, т.е. очень ВР ССО, ассоциируется с большей приверженностью терапии, чем АГ с НР/УР или ВР ССО, и это различие высоко достоверно (p=0,0001). Данные литературы [46] также указывают, что более высокая приверженность терапии отмечается у пациентов с АГ и наличием сопутствующих заболеваний: СД 2 типа — ОШ 1,40 (p=0,001), аритмии — ОШ 1,37 (p=0,029), заболевания периферических артерий — ОШ 1,32 (p=0,046), дислипидемии — ОШ 1,52 (p<0,001) и ожирение — ОШ 1,50 (p<0,001).

Оценка приверженности терапии позволит повысить точность прогнозирования индивидуальных рисков пациента, уменьшить частоту обострений заболевания. Один из самых простых, не требующих больших материальных и временных затрат, методов — опрос пациента с помощью специальных опросников. Обычно такие опросники содержат небольшое количество вопросов (5-8), касающихся лояльного отношения пациента к терапии

и не содержат шкалы лжи. Опросники содержат утверждения-вопросы о том, считает ли возможным пациент пропустить прием лекарства, уменьшить дозу; видит ли связь между приемом препарата и болезненными симптомами; опасается ли вредного воздействия лекарств; удовлетворен ли качеством лечения и т.д. Из наиболее распространенных: 4-item Medication Adherence Report Scale (MARS); eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS); Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM 1); Шкала медикаментозного комплаенса [51], разработанная в институте им. В. М. Бехтерева. Последняя направлена на прогноз поведения пациента на основе его личностных особенностей. К наиболее часто используемым в РФ тестам относится опросник Мориски-Грина, который состоит из 4 вопросов. Комплаентными считаются больные, набравшие 4 балла. Плюс такого подхода — возможность использования полученного числа баллов в математическом моделировании суммарного риска развития фатальных/нефатальных осложнений ССЗ. Также важным при использовании опросника приверженности является возможность отследить ошибочные представления пациента о лечении и вовремя их скорректировать. В то же время, будучи переводным, опросник недостаточно адаптирован для русскоязычного пользователя. В настоящее время ощущается дефицит отечественных или адаптированных зарубежных опросников, которые помогали бы быстро и без финансовых затрат оценить степень приверженности пациента проводимой терапии.

Психосоциальные ФР

В Российских национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике (2017г) [52] и в рекомендациях Европейского общества кардиологов по кардиоваскулярной профилактике в клинической практике (2016г) [53] депрессия, тревога и другие психосоциальные факторы рассматриваются как независимые ФР развития атеросклероза, а их профилактика и коррекция — как неотъемлемые составные части первичной и вторичной профилактики ССЗ. Результаты крупнейшего международного исследования INTER-HEART (A study of risk factors for first myocardial infarction in 52 countries), опубликованные в 2004г, показали, что депрессия и тревога наряду с другими психосоциальными факторами входят в число важнейших ФР, определяющих заболеваемость и смертность от ОИМ во всем мире, независимо от пола, региона проживания и этнической принадлежности людей [54].

Депрессия. Результаты большого числа исследований последних десятилетий убедительно доказали роль депрессии как ФР развития ИБС [55]. В проспективных исследованиях длительностью от 6 до ≥ 30 лет наличие депрессивной симптоматики

при исходном обследовании увеличивало риск развития ИБС/стенокардии/ОИМ независимо от “классических” ФР. Относительный риск (ОР) развития ИБС при исходном наличии депрессивных симптомов колебался по разным данным от 1,5 до 4,5. Показан своеобразный “дозозависимый” эффект: чем более выражена была депрессия, тем выше был риск развития ИБС [56-58]. По результатам мета-анализов, клинически выраженная депрессия или симптомы депрессии являются не только предикторами последующего развития ИБС (ОР 1,6 и 1,9), но и ухудшают ее прогноз (ОШ 1,6 и 2,4) [59]. Роль клинической депрессии как независимого отдаленного предиктора развития ИМ и ИБС сохраняется в течение последующих 4 десятилетий после депрессивного эпизода.

В 2017г были опубликованы результаты исследования, которое включало 3428 мужчин в возрасте 45-44 лет, участвовавших в одном из трех независимых кросс-секторальных популяционных исследований под эгидой Всемирной организации здравоохранения: MONICA (Monitoring trends and determinants on cardiovascular diseases)/KORA (Cooperative Health Research in the Region of Augsburg), проведенные в период 1984-1995гг в области Augsburg (Германия) [60]. По данным 10-летнего наблюдения абсолютный риск смертности для больных с депрессией составил 23,1 случая на 1 тыс. человеко-лет по всем причинам и 11,2 для смертности от ССЗ. Скорректированные коэффициенты риска HR 1,52 по всем причинам и HR 1,52 для смертности от ССЗ ($p < 0,01$) были выше, чем для дислипидемии и ожирения, но ниже, чем для АГ, курения и СД 2 типа. Таким образом, депрессия является сильным предиктором риска смертности, наряду с “классическими” соматическими ФР.

Тревога. Фремингемское исследование показало, что высокий уровень тревоги приводит к увеличению риска новых случаев ИБС и смерти от всех причин [61]. В 2010г были опубликованы результаты мета-анализа 20 проспективных исследований, демонстрирующие убедительную связь между тревожными расстройствами и развитием ИБС [62]. В исследования были включены ~250 тыс. исходно здоровых жителей США, Норвегии, Нидерландов, Швеции, Японии и Великобритании. Средний период наблюдения составил > 11 лет. Оказалось, что наличие тревожной симптоматики ассоциировано с повышенным риском развития ИБС и смерти от заболеваний сердца. Другое исследование было выполнено в Швеции [63]. По дизайну это проспективное, когортное исследование, в котором участвовали ~50 тыс. мужчин в возрасте 18-20 лет, т.е. заведомо НР, проходивших медицинское обследование перед службой в армии. Диагностика психических расстройств, включая тревожные, проводилась психiatрами по единым стандартизованным

критериям. Средний период наблюдения составил 37 лет. Наличие тревожной симптоматики при исходном обследовании повышало риск развития ИБС за годы длительного наблюдения > 2 раза (ОШ 2,17) с поправкой на все “классические” ФР. Риск ОИМ увеличивался еще больше (ОШ 2,51). Аналогичные результаты были получены и в ряде других крупных, проспективных [64] и эпидемиологических [65] исследований. В комплексном отечественном исследовании взаимосвязи тревожно-депрессивных расстройств и ССЗ [66] показано, что у больных АГ с сопутствующими тревожными и депрессивными нарушениями чаще диагностировались и более выражены поражения органов-мишеней, в частности гипертрофия левого желудочка, по сравнению с больными АГ без аффективных расстройств.

С другой стороны, в ряде крупных исследований тревожность не показала себя как независимый ФР, роль ее нивелировалась при введении в модель таких традиционных ФР как пол, курение, ХС, АГ, индекс массы тела и др. [67]. Недавний анализ крупного, проспективного, когортного исследования продемонстрировал более низкую общую смертность у тревожных пациентов с ССЗ (ОШ 0,7) [68]. Эти парадоксальные результаты, возможно, связаны с большей приверженностью терапии тревожных больных. По представленным данным [69], пациенты с высокой приверженностью лечению характеризуются более высоким уровнем тревоги. Именно высокий уровень тревожности, по всей видимости, заставляет их ходить по врачам, обследоваться и принимать препараты. В группе с высокой приверженностью лечению достоверно чаще встречались пациенты с паническими атаками, тревожно-депрессивными ситуационными реакциями. Пациенты с низкой приверженностью лечению отличались более тяжелыми депрессиями, значимо меньшим уровнем тревожности и невротическими развитиями по типу ипохондрии здоровья, которые предпочитали приему лекарственной терапии растительную терапию, гомеопатические средства, биологически активные добавки. К сожалению, во всех приведенных выше исследованиях фактор приверженности терапии не учитывали.

В отличие от изолированной депрессивной и тревожностной симптоматики, которая обычно отмечается эпизодически, тип личности D (“distressed” — страдающий) — это постоянная склонность испытывать широкий спектр отрицательных эмоций (негативная аффективность) и подавлять самовыражение по отношению к другим (социальное подавление). Тип личности D является предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с ССЗ (ОШ 3,7), даже после учета депрессивных симптомов, стресса и гнева [70]. Тип личности D ассоциируется с низким качеством

жизни и большим риском заболеваемости и смертности кардиологических больных [71]. Тип личности D ассоциирован с высоким уровнем кортизола, гормона стресса, что может вести к повышению АД, стойкому или транзиторному. Также возможна связь с повышением уровня воспаления. Пациенты с этим типом личности не склонны к регулярному медицинскому обследованию и эффективному взаимодействию со своим лечащим врачом.

Климатические факторы

Рост смертности, как общей, так и сердечно-сосудистой во время, так называемых, волн жары и холода, подтвержден целым рядом эпидемиологических исследований, зарубежных и отечественных и в настоящее время может считаться доказанным [72, 73].

Под “волнами” понимают ≥ 2 сут. с температурой выше или, соответственно, ниже пороговой для данного региона. Литературные источники подтверждают роль волн жары, как ФР увеличения частоты госпитализаций с ОИМ и застойной ХСН [74]. Результаты исследования, которое провели в Германии в 2003г [75], показали, что волны жары увеличивают ежедневную смертность от ССЗ на 30%. В работе [76] были проанализированы данные о смертности в 12 городах США за 8-летний период. В городах с холодным климатом жаркие дни и волны жары приводили к двукратному увеличению смертности от ОИМ на нулевом лаге, по сравнению с волнами холода (6% и 3%, соответственно), однако в южных городах прирост смертности от ОИМ в жару происходил на 4-6 сут., и составил 4% [76]. В австралийском исследовании 2012г [77] изучалось влияние экстремальных температур на число потерянных лет жизни от ССЗ. Зависимость была U-образной, с минимальными значениями числа потерянных лет жизни при температуре +24° С. Корреляция “температура — число потерянных лет жизни по причине ССЗ” была более тесной при высоких, чем при низких температурах. Аномальная жара 2010г в России привела к увеличению ССО, в т.ч. и у больных НР/УР, хотя и в меньшей степени, чем у больных ВР ССО и больных ИБС. Тем не менее, по данным когортного исследования с участием >750 человек, доля лиц с увеличением ССО в этот период среди больных НР/УР составила 28,1% [78]. Что касается гипертонических кризов, то наибольшее их количество было отмечено именно в группах НР/УР. В связи с потеплением климата, сопровождающимся учащением волн жары и природных катаклизмов, фактор климата как неучтенный ФР ССО становится все более значимым. Однако в доступной литературе отсутствовали попытки использовать климатические факторы при создании прогностических шкал.

Таким образом, все более очевидно, что сердечно-сосудистый риск не определяется стандартным набором “классических” ФР. С каждым годом накапливаются сведения о вкладе все новых и новых факторов в определение прогноза заболевания: перечисленных выше и не вошедших в этот обзор. Особенно это актуально для пациентов с НР и УР ССО. Использование стандартных шкал у этих пациентов часто приводит к недооценке их индивидуального риска, а значит отсутствию должной профилактики. Логичным выводом из вышесказанного становится расширение показаний к медикаментозной профилактике возникновения ССЗ и ССО. Однако речь должна идти именно об избирательном назначении препаратов лицам, чей прогноз усугубляется “новыми” ФР, основанный на результатах больших популяционных и клинических исследований. Наряду с этим представляется актуальным выявление взаимосвязи между “классическими” и “новыми” ФР, которые часто высоко коррелируют друг с другом, что затрудняет интерпретацию итогов исследования. Очевидно, что “вклад” каждого из предлагаемых факторов будет зависеть от исходного состояния больного, другими словами, исходного уровня риска. Для больного НР/УР волна жары сопряжена со значительно меньшей опасностью, чем для больного ИБС [78], а негативное влияние субклинического ГТ доказано для больных ВР/очень ВР [24], но подвергается сомнению у больных НР.

В существующих в данный момент рекомендациях, в т.ч. последних отечественных “Национальных рекомендациях “Кардиоваскулярная профилактика 2017” [52], подчеркивается прогностическое значение некоторых “новых” ФР: психосоциальных, приверженности терапии, ЧСС, однако не всех, упоминаемых в этой статье, и далеко не всех существующих. Отсутствует упоминание о таких ФР, как нарушение минерального обмена, СГТ, накопление КПП, по всей видимости, в связи с недостаточной пока доказательной базой. Задача будущих исследований восполнить этот пробел. В используемых сегодня шкалах [53]: Фремингемская, SCORE, и менее популярных: ASSIGN (Adaptive Signature Selection and InteGrationN), QRISK (QRE-SEARCH Cardiovascular RiskAlgorithm),

Global Cardiovascular Risk, Reynolds, упомянутые факторы для стратификации риска не используются. Наличие у больного симптомов депрессии учитывается в некоторых из индексов коморбидности: индекс GIC (Geriatric Index of Comorbidity), ACG (Adjusted Clinical Groups), однако широкого распространения эти индексы не получили и для стратификации сердечно-сосудистого риска не используются [79]. В современных рекомендациях [52, 53] отсутствует механизм учета и практического использования “новых” ФР, хотя и признается, что существующих шкал недостаточно для индивидуального прогнозирования вероятности сердечно-сосудистых событий. Упоминается, что “шкала SCORE оценивает риск всего на основании 5 факторов, тогда как значимых ФР ССЗ гораздо больше”, в результате чего реальный риск может превышать расчетный. Предпринимаются шаги по включению в шкалу SCORE дополнительных ФР для повышения достоверности оценки. Однако в российских рекомендациях 2017г [52] упоминается только модификация шкалы SCORE, учитывающая уровень холестерина липидов высокой плотности. Очевидно, что этого недостаточно. В соответствии с существующими рекомендациями, дополнительные ФР следует всего лишь “принимать во внимание при определении суммарного риска”. Например, психосоциальные ФР рекомендуют оценивать у пациентов с пограничным уровнем сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE. Однако алгоритм этой оценки в настоящее время не разработан. Речь пока идет только о качественном, а не о количественном анализе. В результате, врач в каждом конкретном случае вынужден опираться исключительно на свой опыт и интуицию. Таким образом, ощущается острая нехватка “инструмента” использования этих “новых” ФР, некой формулы, позволяющей стандартизировать оценку риска в спорных случаях. Ее создание должно стать первоочередной целью эпидемиологических и проспективных исследований в кардиологии.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Boytsov SA, Kukharchuk VV, Karpov YuA, et al. Subclinical atherosclerosis as risk factor of cardiovascular complications. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;3:82-6. (In Russ.) Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Уразалина С.Ж. и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(3):82-6.
- Reil JC, Custodis F, Swedberg K, et al. Heart rate reduction in cardiovascular disease and therapy. Clin Res Cardiol. 2011;100:11-9. doi:10.1007/s00392-010-0207-x.
- Shalnova SA, Deev AD, Boytsov SA, et al. on behalf of the participants of the ESSE-RF study. Heart Rate and its Association with the Main Risk Factors in the Population of Men and Women of Working Age. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(6):819-26. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев Д.А., Бойцов С.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Частота сердечных сокращений и ее ассоциации с основными факторами риска в популяции мужчин и женщин трудоспособного возраста. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(6):819-26. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-6-819-826.
- Nakanishi K, Jin Zh, Homma Sh, Elkind MSV, et al. DISCLOSURES|Association Between Heart Rate and Subclinical Cerebrovascular Disease in the Elderly Stroke. 2018;49(2):319-24. doi:10.1161/STROKEAHA.117019355.
- Monnier VM. Nonenzymatic glycosylation, the Maillard reaction and the aging process. J Gerontol. 1990;45(4B):105-11. PMID: 2195101.
- Titov VN, Khokhlova NV, Shiryaeva YuK. Glucose, glycotoxins and protein glycation products: the role in pathogenesis. Klinicheskaya Meditsina. 2013;3:15-24. (In Russ.) Титов В.Н., Хохлова Н.В., Ширяева Ю.К. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования протеинов: роль в патогенезе. Клиническая медицина. 2013;3:15-24. PMID: 23789446.

7. Den Engelsen C, van den Donk M, Gorter KJPL, et al. Advanced glycation end products measured by skin autofluorescence in a population with central obesity. *Dermatoendocrinol.* 2012;4:33-8. doi:10.4161/derm.17999.
8. Lutgers HL, Gerrits EG, Graaff R, et al. Skin autofluorescence provides additional information to the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk score for the estimation of cardiovascular prognosis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2009;52:789-97. doi:10.1007/s00125-009-1308-9.
9. McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW, et al. Skin autofluorescence and all-cause mortality in stage 3 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(8):1361-8. doi:10.2215/CJN.09510913.
10. McNulty M, Mahmud A, Feely J. Advanced glycation end-products and arterial stiffness in hypertension. *Am J Hypertens.* 2007;20:242-7. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.08.009.
11. De Vos LC, Mulder DJ, Smit AJ, et al. Skin Autofluorescence Is Associated With 5-Year Mortality and Cardiovascular Events in Patients With Peripheral Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(4):933-8. doi:10.1161/ATVBAHA.113.302731.
12. Ueno H, Koyama H, Tanaka S. Skin autofluorescence, a marker for advanced glycation end product accumulation, is associated with arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Metab Clin Exper.* 2008;57:1452-7. doi:10.1016/j.metabol.2008.05.016.
13. Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PH, et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproducts accumulation *Diabetologia.* 2004;47:1324-30. doi:10.1007/s00125-004-1451-2.
14. Meerwaldt R, Hartog JW, Graaff R, et al. Skin autofluorescence, a measure of cumulative metabolic stress and advanced glycation endproducts, predicts mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3687-93. doi:10.1681/ASN.2005020144.
15. Mulder D, van Haelst PL, Graaff R, et al. Skin autofluorescence is elevated in acute myocardial infarction and is associated with the one-year incidence of major adverse cardiac events. *Neth Heart J.* 2009;17:162-8. PMID: 19421362.
16. Wafiq G, Soulis G, Tartagni EA, et al. Relationship between tissue glycation measured by autofluorescence and pulse wave velocity in young and elderly non-diabetic populations. *Diabetes Metab.* 2012;38:413-9. doi:10.1016/j.diabet.2012.04.004.
17. Ageev FT, Vitseina MV, Smirnova MD, et al. The Relationship Between Level of End-Products of Tissue Glycation and Pulse Wave Velocity in Non-diabetic Patients With Cardiovascular Disease. *Kardiologiya.* 2015;55(6):63-7. (In Russ.) Ageev Ф. Т., Вицения М. В., Смирнова М. Д. и др. Взаимосвязь между уровнем тканевых конечных продуктов гликации и скоростью распространения пульсовой волны у больных сердечно — сосудистыми заболеваниями без сахарного диабета. *Кардиология.* 2015;55(6):63-7. PMID:26625521.
18. Daghfan M, Mente A, Yusuf S, et al., on behalf of the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet.* 2017;390(10107):2050-62. doi:10.1016/S0140-6736(17)32252-3.
19. Troshina EA. Inadequate diagnosis of hypothyroidism. Orientation to therapists. *Poliklinika.* 2012;5:11-3. (In Russ.) Трошина Е. А. "Недодиагностика" гипотиреоза. Ориентация на терапевтов. *Поликлиника.* 2012;5:11-3.
20. Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP, et al. Thyroid Function Within the Reference Range and the Risk of Stroke: An Individual Participant Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4270-82. doi:10.1210/jc.2016-2255.
21. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Clin Endocrinol Metab.* 2012;87:4662-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.096024.
22. Hernández-Mijares A, Jover A, Bellod L, et al. Relation between lipoprotein subfractions and TSH levels in the cardiovascular risk among women with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(5):777-82. doi:10.1111/cen.12064.
23. Ochs N, Auer R, Bauer DC, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4749-54. PMID: 18490668.
24. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008;29(1):76-131. doi:10.1210/er.2006-0043.
25. Lesnyak OM, Baranova IA, Belova KYu, et al. Osteoporosis in Russian Federation: Epidemiology, Socio-Medical and Economical Aspects (Review). *Traumatalogiya i ortopediya Rossii.* [Traumatology and orthopedics of russia]. 2018;24(1):155-68. (In Russ.) Лесняк О. М., Баранова И. А., Белова К. Ю. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России.* 2018; 24(1):155-68. doi:10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
26. Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2005;20(11):1912-20. doi:10.1359/JBMR.050711.
27. Szulc P, Samelson EJ, Kiel DP, et al. Increased bone resorption is associated with increased risk of cardiovascular events in men: the MINOS study. *J Bone Miner Res.* 2009;24(12):2023-31. doi:10.1359/jbmr.090531.
28. Shen C, Deng J, Zhou R, et al. Relation between bone mineral density, bone loss and the risk of cardiovascular disease in a Chinese cohort. *Am J Cardiol.* 2012;15;110(8):1138-42. doi:10.1016/j.amjcard.2012.05.053.
29. Wiklund P, Nordström A, Jansson JH, et al. Low bone mineral density is associated with increased risk for myocardial infarction in men and women. *Osteoporos Int.* 2012;23(3):963-70. doi:10.1007/s00198-011-1631-0.
30. Chiang CH, Liu CJ, Chen PJ, et al. Hip fracture and risk of acute myocardial infarction: a nationwide study. *J Bone Miner Res.* 2013;28(2):404-11. doi:10.1002/jbmr.1714.
31. Chen SJ, Lin CS, Lin CL, et al. Osteoporosis Is Associated With High Risk for Coronary Heart Disease: A Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(27):e1146. doi:10.1097/MD.0000000000001146.
32. Chen YC, Wu JC, Liu L, et al. Hospitalized osteoporotic vertebral fracture increases the risk of stroke: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res.* 2013;28(3):516-23. doi:10.1002/jbmr.1722.
33. Pfister R, Michels G, Sharp SJ, et al. Low bone mineral density predicts incident heart failure in men and women: the EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)-Norfolk prospective study. *JACC Heart Fail.* 2014;2(4):380-9. doi:10.1016/j.jchf.2014.03.010.
34. Veronese N, Stubbs B, Crepaldi G, et al. Relationship Between Low Bone Mineral Density and Fractures With Incident Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Miner Res.* 2017;32(5):1126-35. doi:10.1002/jbmr.3089.
35. Demer LL, Tintut Y. Inflammatory, metabolic, and genetic mechanisms of vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(4):715-23. doi:10.1161/ATVBAHA.113.302070.
36. Dao HH, Essalhi R, Bouvet C, et al. Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension. *Cardiovasc Res.* 2005;1;66(2):307-17. doi:10.1016/j.cardiores.2005.01.012.
37. Safar ME, London GM. The arterial system in human hypertension. In *Textbook of Hypertension*, (ed. J. D. Swales), Blackwell Scientific, London, 1994, p. 85-102. ISBN Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med.* 2008;23;168(12):1333-9. doi:10.1001/archinte.168.12.1333.
38. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, et al. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2004;28;164(12):1285-92. doi:10.1001/archinte.164.12.1285.
39. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient-Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol.* 2006;17;98(2A):2H-5. doi:10.1016/j.amjcard.2006.03.002.
40. Ternovoj SK, Fedotenkov IS. MSCT of the heart: guidance. M.: GEHOTAR-Media, 2011. 112 p. (In Russ.) Терновой С. К., Федотенков И. С. МСКТ сердца: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 112 с. ISBN: 978-5-9704-1689-1.
41. Dolzhenko A, Richter T, Sagalovsky S. Vascular calcification, atherosclerosis and bone loss (osteoporosis): new pathophysiological mechanisms and future perspectives for pharmacological therapy. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016;44(4):513-34. (In Russ.) Долженко А., Рихтер Т., Сагаловски С. Кальцификация сосудов, атеросклероз и потеря костной массы (остеопороз): новые патофизиологические механизмы и перспективы развития медикаментозной терапии. *Альманах клинической медицины.* 2016; 44 (4): 513-34. doi:10.18786/2072-0505-2016-44-4-513-34.
42. Verbovoj AF, Mitroshkina EV, Pashenceva AV. Interrelation of the pathogenesis of atherosclerosis and osteoporosis. *Ozhirenie i metabolismm.* 2016; 13 (4):8-14. (In Russ.) Вербовой А. Ф., Митрошкина Е. В., Пашенцева А. В. Взаимосвязь патогенеза атеросклероза и остеопороза. *Ожирение и метаболизм.* 2016; 13 (4):8-14. doi:10.14341/omet201648-14.
43. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001; 23:1296-310. PMID: 11558866.
44. Krousel-Wood M, Thomas S, Munter P, et al. Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients. *Curr Opin Cardiol.* 2004;19(4):357-62. PMID: 15218396.
45. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation.* 2009;120(16):1598-605. doi:0.1161/CIRCULATIONAHA.108.830299.
46. Claxton AJ, Sokol MG, McGuigan KA, et al. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care.* 2005;43(6):521-30. PMID:15908846.
47. Mungier MA, Van Tassel BW, LaFleur J. Medication nonadherence: an unrecognized cardiovascular risk factor. *Med Gen Med.* 2007;19(3):58. PMID: 18092064.
48. Mann DM, Allegante JP, Natarajan S, et al. Predictors of adherence to statins for primary prevention. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007;21(4):311-6. doi:10.1007/s10557-007-6040-4.
49. Ageev FT, Fofanova TV, Deev AD. The Use of Felodipine in Ambulatory Practice: Assessment of Clinical Efficacy and Compliance in Patients With Arterial

- Hy-pertension. *Kardiologia*. 2009;1(49):30-3. (In Russ.) Ареев Ф. Т., Фофанова Т. В., Деев А. Д. Применение фелодипина в амбулаторной практике: оценка клинической эффективности и приверженности к лечению у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2009;1(49):30-3.
51. Sorokin MY, Lutova NB, Wied VD. *Neurosci Behav Physiol*. 2017;47:890. doi:10.1007/s11055-017-0486-z
 52. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
 53. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 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). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1016/j.rec.2016.09.009.
 54. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;(9):11-17; 364(9438):937-52. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-978.
 55. Pogossova GV. Depression is a risk factor for development CHD. *Kardiologia*. 2012;12:4-11. (In Russ.) Порогова Г. В. Депрессия — фактор риска развития ИБС. *Кардиология*. 2012;12: 4-11. PMID:23237434.
 56. Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, et al. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Circulation*. 2000;102:1773-9. PMID: 11023931.
 57. Brown JM, Stewart JC, Stump TE, et al. Risk of Coronary Heart Disease Events Over 15 Years among Older Adults with Depressive Symptoms. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19:721-9. doi:10.1097/JGP.0b013e3181faee19.
 58. Ahto M, Isoaho R, Puolijoki H, et al. Stronger symptoms of depression predict high coronary heart disease mortality in older men and women. *Int. J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:757-63. PMID: 17133654.
 59. Albus C, Ladwig KH, Herrmann-Lingen C. Psychocardiology: clinically relevant recommendations regarding selected cardiovascular diseases. *Dtsch Med Wochenschr*. 2014;139:596-601. doi:10.1055/s-0033-1360102.
 60. Ladwig KH, Baumert J, Marten-Mittag B, et al. Room for depressed and exhausted mood as a risk predictor for all-cause and cardiovascular mortality beyond the contribution of the classical somatic risk factors in men. *Atherosclerosis*. 2017;(2);257:224-31. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.12.003.
 61. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, et al. Tension and anxiety and the prediction of the 10-year incidence of coronary heart disease, atrial fibrillation, and total mortality: The Framingham Offspring Study. *Psychosom Med*. 2005;67:692. PMID: 16204425.
 62. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, et al. Anxiety and risk of incident coronary heart disease. A meta-analysis. *JACC*. 2010;56:38-46. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.034.
 63. Janszky I, Ahnve S, Lundberg I, et al. Early-onset depression, anxiety and risk of subsequent coronary heart disease. 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. *JACC*. 2010;56:31-7. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.033.
 64. Scherrer JF, Chrusciel T, Angeliq Zeringue A, et al. Anxiety Disorders Increase Risk for Incident Myocardial Infarction in Depressed and Nondepressed Veterans Administration Patients. *Am Heart J*. 2010;159:772-9. doi:10.1016/j.ahj.2010.02.033.
 65. Smoller JW, Pollack MH, Wassertheil-Smoller S, et al. Panic attacks and risk of incident cardiovascular events among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:1153-60. PMID: 17909127.
 66. Dovzhenko TV, Vasiuk luA, Semiglazova MV. The clinical picture and treatment of depression spectrum disorders in patients with cardiovascular disease. *Ter Arkh*. 2009;81(12):30-4. (In Russ.) Довженко А. В., Васюк Ю. А., Семиглазова М. В. Клиническая картина и лечение расстройств депрессивного спектра у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2009;81(12):30-4. PMID:20481045.
 67. Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, et al. Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. *Circulation*. 2005;111:480. PMID: 15687137.
 68. Meyer T, Buss U, Herrmann-Lingen C. Role of cardiac disease severity in the predictive value of anxiety for all-cause mortality. *Psychosom Med*. 2010;72:9-15. doi:10.1097/PSY.0b013e3181c64fc0
 69. Fofanova TV, Ageev FT, Smirnova MD, Deev AD. Adherence to therapy in outpatient settings: the ability to identify and evaluate the effectiveness of therapy. *Kardiologia*. 2017;57(7):35-42. (In Russ.) Фофанова Т. В., Ареев Ф. Т., Смирнова М. Д., Деев А. Д. Приверженность к терапии в амбулаторных условиях: возможность выявления и оценка эффективности терапии. *Кардиология*. 2017;57(7):35-42. doi:10.18087/cardio.2017.7.10004.
 70. Denollet J, Schiffer AA, Spek V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: Evidence from research on the Type-D (distressed) personality profile. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2010;3:546-57. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.109.934406.
 71. Kupper N, Denollet J. Type-D personality as a prognostic factor in heart disease: Assessment and mediating mechanisms. *Journal of Personality Assessment*. 2007;89:265-76. doi:10.1080/00223890701629797.
 72. Fouillet A, Rey G, Laurent F, et al. Excess mortality related to the August 2003 heat wave in France. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006;80(1):16-24. doi:10.1007/s00420-006-0089-4.
 73. Revich BA, Shaposhnikov DA, Podol'naya MA, et al. Heat waves in southern cities of European Russia as a risk factor for premature mortality. *Studies on Russian Economic Development*. 2015;26(2):142-50. doi:10.1134/S1075700715020100.
 74. O'Riordan M, Barclay L. Traffic Exposure, Air Pollution Biggest Population-Level Triggers for MI. *From Heartwire*. Published online. 2011;25(2). www.medscape.com/viewarticle/738001 (18.07.18).
 75. Hoffman B, Hertel S, Boes T. Increased Cause-Specific Mortality Associated with 2003 Heat Wave in Essen, Germany. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 2008;71, part A:759-65. doi:10.1080/15287390801985539.
 76. Braga AL, Zanobetti A, Schwartz J. The effect of weather on respiratory and cardiovascular deaths in 12 U.S. cities. *Environmental Health Perspectives*. 2002;110(9):859-63. doi:10.1289/ehp.02110859.
 77. Huang C, Barnett AG, Wang X, et al. Effects of extreme temperatures on years of life lost for cardiovascular deaths: a time series study in brisbane, Australia. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;1;5(5):609-14. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.112.965707.
 78. Smirnova MD, Fofanova TV, Ageev FT, et al. Prognostic factors of cardiovascular complications during the heatwave of 2010. Cohort observational study. *Kardiologicheskij vestnik*. 2016;XI(1):43-51. (In Russ.) Смирнова М. Д., Фофанова Т. В., Ареев Ф. Т. и др. Прогностические факторы развития сердечно-сосудистых осложнений во время аномальной жары 2010 г. (когортное наблюдательное исследование). *Кардиологический вестник*. 2016;XI(1):43-51.
 79. Huntley AL, Johnson R, Purdy S, et al. Measures of Multimorbidity and Morbidity Burden for Use in Primary Care and Community Settings: A Systematic Review and Guide *Annals of Family Medicine*. 2012;10(2):134-41. doi:10.1370/afm.1363.