

УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-1-90-99

«ПАРАДОКС» ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ФОКУС НА КУРЕНИЕ**И.В. Самородская¹✉, Е.Д. Баздырев², О.Л. Барбараш^{2,3}**

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петроверигский пер., 10, стр. Москва, Российская Федерация, 3101990; ²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, д. 22 а, Кемерово, Российская Федерация, 650056

Основные положения

- Анализ публикаций последнего десятилетия показал, что наряду с описанием негативного влияния ряда факторов риска на сердечно-сосудистое здоровье существуют аргументы, доказывающие их позитивные эффекты.

Резюме

Традиционно к модифицируемым факторам сердечно-сосудистого риска относят нарушения липидного обмена, артериальную гипертензию, курение, прием алкоголя, низкую физическую активность, избыточный вес и другое. Ряд эпидемиологических исследований продемонстрировал ассоциации факта их наличия с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Однако анализ публикаций последнего десятилетия показал, что наряду с описанием негативного влияния этих факторов на сердечно-сосудистое здоровье существуют аргументы, доказывающие их позитивные эффекты. Чаще всего такой феномен в публикациях обозначен как «парадокс» того или иного фактора риска. В данном обзоре приведены данные о «парадоксе» одного из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний – курения.

Ключевые слова Парадокс курения • Факторы риска • Сердечно-сосудистые заболевания

Поступила в редакцию: 23.11.18; принята к печати: 31.01.19

CARDIOVASCULAR RISK FACTOR PARADOX. A FOCUS ON SMOKING**I.V. Samorodskaya¹✉, E.D. Bazdyrev², O.L. Barbarash^{2,3}**

¹Federal State Budgetary Institution “State Research Center for Preventive Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 10, Petroverigsky LN, Moscow, Russian Federation, 3101990; ²Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, 6, Sosnoviy Blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002; ³Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 22a, Voroshilova St, Kemerovo, Russian Federation, 650056

Highlights

- The medical literature review reports the negative impact of a number of risk factors on cardiovascular health, however, there are some arguments proving their positive effects.

Abstract

Modifiable cardiovascular risk factors commonly include disorders of lipid metabolism, arterial hypertension, smoking, alcohol consumption, physical inactivity, overweight, etc. The number of epidemiological studies have already proved the presence of the associations between them and the risk of developing cardiovascular diseases. However, the analysis of the recent studies showed that despite the negative impact of these factors on cardiovascular health, there are some arguments that prove their positive effects. Such a phenomenon is commonly

Для корреспонденции: Самородская Ирина Владимировна, e-mail: samor2000@yandex.ru, тел. +79852246050; адрес: 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

Corresponding author: Samorodskaya Irina V., e-mail: samor2000@yandex.ru, phone +79852246050; address: Russian Federation, 101990, Moscow, 10, Petroverigsky pereulok, bld. 3

described in the publications as a “paradox” of a particular risk factor. This review presents data on the smoking paradox – one of the leading risk factors contributing to the development of cardiovascular diseases.

Keywords Smoking paradox • Risk factors • Cardiovascular disease

Received: 23.11.18; accepted: 31.01.19

Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ИМ – инфаркт миокарда	ССР – сердечно-сосудистый риск
ОР – отношение риска	ТЛТ – тромболитическая терапия
ОШ – отношение шансов	hsCRP – С-реактивный белок

Традиционно к модифицируемым факторам сердечно-сосудистого риска (ССР) относят нарушения липидного обмена, артериальную гипертензию, курение, прием алкоголя, низкую физическую активность, избыточный вес и другое. Ряд эпидемиологических исследований продемонстрировал ассоциации факта их наличия и выраженности с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Однако анализ публикаций последнего десятилетия показал, что наряду с описанием негативного влияния этих факторов на сердечно-сосудистое здоровье существуют аргументы, доказывающие их позитивные эффекты. Чаще всего такой феномен в публикациях обозначен как «парадокс» того или иного фактора риска [2–9]. Под «парадоксом» понимают получаемые в исследованиях данные, которые противоречат общепринятым.

Впервые феномен парадокса обсужден для такого фактора ССР, как ожирение [10]. Так, было доказано, что у пациентов с определенными ССЗ прогноз для жизни был более благоприятным при избыточной массе тела или умеренном ожирении, чем при низком индексе массы тела [10]. Эта позиция оказалась справедлива для пациентов как с хроническими, так и с острыми формами ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий [10]. Однако исследования последних лет позволили объяснить суть описываемого парадокса: речь идет о парадоксе ожирения, оцениваемого с помощью индекса массы тела, без учета процентного содержания и распределения жировой ткани [10–12]. Дальнейшие исследования показали вред висцерального, но не общего ожирения.

В качестве примера можно вспомнить и недавно появившийся термин «спортивный парадокс», основанный на выявлении U-образной зависимости: снижение сердечно-сосудистой смертности в популяции на фоне физически активного образа жизни и возрастании риска внезапной сердечной смерти при интенсивных физических нагрузках. Парадокс

был выявлен при обобщении результатов различных исследований в области эпидемиологии, механизмов и подходов к стратификации риска интенсивных физических нагрузок [13]. Интересно, что врачебные предположения о роли физической активности в программах, направленных на снижение веса среди людей, страдающих избыточным весом и ожирением, тоже оказались не совсем «прямолинейными» [14].

Кроме того, стоит напомнить о дебатах вокруг «вреда» пищевого холестерина. Относительно недавно (2015 г.) были опубликованы результаты мета-анализа, в котором было показано, что полное соблюдение рекомендаций ВОЗ по питанию не оказало значимого влияния на смертность от ССЗ [15]. Zoë Harcombe с соавторами (2015) пришли к выводу, что несколько десятков лет врачи предлагали людям следовать не основанным на надежных доказательствах рекомендациям по гипохолестериновой диете. И сегодня врачебные рекомендации в ряде стран оперативно пересматриваются [16].

Очередной парадокс, активно обсуждаемый в литературе, – «парадокс курения». Этот феномен обсуждается более 25 лет. Еще в эру до тромболитика было показано, что курящие пациенты с острым инфарктом миокарда (ИМ) умирают реже некурящих [17–21]. В период широкого внедрения в клиническую практику тромболитической терапии (ТЛТ) также было показано, что пациенты с ИМ и подъемом сегмента ST, подвергнутые ТЛТ, имеют меньше госпитальную и отдаленную летальность [21–26]. В некоторых исследованиях эта закономерность нивелировалась после коррекции исходных различий курящих и некурящих пациентов (пол, возраст) [21, 22, 25], в других сохранялась даже после учета ряда исходных факторов [21, 27]. В современных условиях при активном использовании инвазивных методов реваскуляризации миокарда для пациентов с ИМ сохраняется феномен «парадокса курения». Так, недавно опубликованы результаты исследования, выполненного в США на основе базы данных (National

Inpatient Sample databases), включающей всех пациентов в возрасте ≥ 18 лет, которым выполнено эндоваскулярное лечение (стентирование) при ИМ с подъемом ST-сегмента за период 2003–2012 гг. (всего 985174). Показано, что 44,6% пациентов были курильщиками (это несмотря на тот факт, что в отчетах сообщается о значительном снижении распространенности курения в стране). Пациенты-курильщики закономерно оказались на 8 лет моложе, реже имели традиционные сосудистые факторы риска, доля мужчин среди них была выше, чем среди некурящих. Госпитальная летальность среди курильщиков составила 2,0%, среди некурящих 5,9%. Отношение шансов (ОШ) по летальности без учета возраста, пола, индивидуальных факторов риска составило 0,32, (95% ДИ 0.31–0.33, $p < 0,001$), после учета факторов риска и возраст-половых характеристик ОШ составило 0,60 (95% ДИ 0.58–0.62, $p < 0,001$). Статус курения также был связан с более короткой средней продолжительностью пребывания в стационаре (3,5 против 4,5 дней, $P < 0,001$), более низкой частотой постпроцедурных кровотечений (4,2% против 6,1%, скорректированное ОШ 0,81 (95% ДИ 0.80–0.83, $p < 0,001$), остановки сердца 1,3% против 2,1% (ОШ 0,78, 95% ДИ 0.76–0.81, $p < 0,001$) [43].

В другом исследовании, выполненном на базе клиник Италии, Бельгии и Швейцарии (471 пациент), было выявлено, что среди курильщиков, перенесших инфаркт миокарда, с учетом клинических и демографических факторов, реже развивается патологическое ремоделирование левого желудочка (отношение риска (ОР): 0,43, 95% ДИ: 0.24–0.77, $p = 0,005$). В своих рассуждениях авторы приводят аргументы в пользу более молодого возраста, а также не исключают «прекондиционирующие» эффекты никотина. Однако параллельно этому приводят факты, что курение может оказывать вредное влияние на ремоделирование сердца или желудочков на более поздних сроках курения [28].

Кроме того, авторы цитируемого ранее исследования [21] провели анализ различий частоты госпитальной летальности у курящих и некурящих пациентов с переломами шейки бедра и тяжелым сепсисом. Как и для пациентов с ИМ, было показано, что у курильщиков была более низкая смертность, чем у некурящих, в обеих популяциях. Среди пациентов с переломами шейки бедра курильщики оказались примерно на 8 лет моложе некурящих, тогда как средняя разница в возрасте между курильщиками и некурящими в когорте сепсиса составила 4 года. Интересно, что это привело к более «выгодной» ассоциации курения со снижением внутрибольничной смертности у пациентов, госпитализированных с переломами шейки бедра (скорректированный ОР 0,70) по сравнению с пациентами с тяжелым сепсисом (скорректированный ОР 0,82).

В другом исследовании, посвященном травмам,

было также отмечен «парадокс курения». Так, в США в ретроспективном исследовании на основании базы данных National Trauma Data Bank, выявлено, что летальность после травм среди пациентов-курильщиков ($n = 38564$) составила 1,8% и 4,3% ($p < 0,001$) среди некурящих ($n = 319249$) при практически одинаковой частоте осложненных случаев (9,7% против 9,6%, $p = 0,763$). Регрессионный анализ с учетом индивидуальных и госпитальных факторов показал, что у курильщиков было значительно меньше шансов умереть во время пребывания в стационаре по сравнению с некурящими (ОШ = 0,15; 95% ДИ = 0,10, 0,22). Bell T.M. с соавторами [5] (2015 г.) осторожно отмечают, что пациенты-курильщики имеют гораздо более низкий риск смертности в стационаре по сравнению с некурящими, но необходимы дальнейшие исследования для изучения биологических механизмов такого явления.

Дальнейший анализ этой проблемы был предпринят Aune E.C соавторами [3]. Авторы провели масштабный поиск исследований, опубликованных в базах данных EMBASE (с 1980 г.), MEDLINE (с 1963 г.) и в Кокрановском регистре контролируемых клинических испытаний. В анализ включали статьи, которые содержали данные о госпитальной летальности среди больных с острым коронарным синдромом и имели четкое описание статуса курения (в том числе выделены группы бывших курильщиков). Результаты рассматривались двумя исследователями независимо друг от друга. В общей сложности из 978 исследований критериям поиска отвечали 18 исследований, в шести исследованиях (одно обсервационное исследование, три регистра и два рандомизированных контролируемых испытания ТЛТ) зарегистрирован «парадокс курильщика». В 11 исследованиях не выявлено доказательств наличия парадокса курения.

Представленные данные свидетельствуют о том, что более низкая смертность в стационаре у госпитализированных курильщиков частично нивелируется биологическими эффектами возраста. Однако меньший возраст курильщиков не является единственным объяснением парадокса.

Существуют многочисленные данные о негативных влияниях никотина на различные системы организма. Однако в этом разделе обзора позволим себе привести данные, демонстрирующие благоприятные его эффекты. Так, ряд исследований, оценивающих влияние никотина на когнитивные функции, показал, что как сам никотин, так и его основной метаболит – котинин не только тормозят снижение когнитивной функции у пациентов старших возрастных групп, но и способствуют улучшению долговременной и краткосрочной памяти, восприятия и внимания [29, 30]. Исследователями было сделано предположение, что лежащая в основе полезных эффектов никотина и/или котинина их способность

стимулировать, модулировать и/или иным образом усиливать активность холинергической системы, в частности, никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, которые опосредуют быструю нейротрансмиссию в центральной и периферической нервных системах, приводит к улучшению когнитивной функции. Считается, что увеличение рецепторных сайтов, наблюдаемое у курильщиков, обеспечивает некоторую защиту от нейродегенеративных нарушений, таких как при болезни Альцгеймера [29, 30]. Кроме того, имеются данные наблюдательных исследований, свидетельствующие о том, что курение сигарет снижает уровень уратов в сыворотке [2], а также снижает риск развития подагры у мужчин и смешанных половых когорт среди населения в целом, у пациентов с диабетом типа 2, а также находящихся на диализе [2, 31, 32]. Исследователи предполагают, что курение сигарет может увеличить окислительный стресс, вследствие чего может влиять на содержание сывороточного урата (который, как считается, обладает антиоксидантными свойствами) и, как следствие, уменьшать концентрацию мочевой кислоты. С другой стороны, не исключается влияние цианидов водорода – компонента табачного дыма, который может ингибировать ксантиноксидазу, ответственную за образование уратов в пуриновом метаболизме [2].

Исследование функции тромбоцитов у курильщиков дало противоречивые результаты. Было показано, что воздействие никотина ассоциировано как со снижением [33, 34], так и с повышением агрегации тромбоцитов [35–37]. Для объяснения причин повышения агрегационных эффектов обсуждаются традиционные для курения эффекты: никотин-опосредованный спазм сосудов с образованием турбулентного потока, активация тромбоцитов с высвобождением аденозиндифосфата и закономерное развитие гиперагрегации тромбоцитов. Кроме того, в качестве механизма повышения агрегации тромбоцитов на фоне никотина следует помнить и о стимулирующем эффекте никотина на высвобождение эпинефрина, что через α -адренергический механизм способствует агрегации тромбоцитов [35]. Помимо этого, известно, что сразу после курения повышается уровень фактора активации тромбоцитов и ингибируется образование оксида азота (за счет повышения уровня оксидативного стресса), который обычно действует для ингибирования активации тромбоцитов [37]. Курение также увеличивает образование тромбосана A₂, которое способствует агрегации тромбоцитов и ингибирует высвобождение простаглицлина, что уменьшает агрегацию тромбоцитов [34]. Необходимо помнить, что курение увеличивает синтез фактора Виллебранда, тромбина и фибриногена, снижает уровень активированного белка C и ухудшает фибринолиз, все это способствует тромбозу [36]. Курение также стимулирует тромбопоэз и

изменяет структуру тромбоцитов, что также повышает риск тромбоза [38].

Однако в долгосрочных исследованиях у грызунов [33] был продемонстрирован обратный эффект никотина – снижение активации тромбоцитов. В ряде опубликованных исследований *in vitro* и *in vivo*, сравнивающих сигареты с нормальным и низким содержанием никотина, показано, что никотин может снижать агрегацию тромбоцитов и у людей [39]. В исследовании Приваловой Е.В. и коллег продемонстрировано, что курение ассоциировано с замедлением ранних этапов формирования тромботического тромба, отражение которого заключалось в статистически более низких показателях агрегации у курящих лиц. Авторы предположили, что данный феномен может быть связан с истощением системы активации тромбоцитов (АДФ, тромбосана A₂), меньшим содержанием гранул в самом тромбоците, а также с нарушением реакции высвобождения [40].

Еще одним проявлением «парадокса курения» явилось описанное в исследовании Q. Zhang и соавторов [41] снижение неблагоприятных событий у курящих пациентов, получающих клопидогрель, по сравнению с пациентами, получавших аспирин. Различия в эффектах клопидогреля и аспирина у некурящих не выявлено. В ходе данного исследования было показано, что количество неблагоприятных исходов (случаи развития ишемического инсульта, ИМ и смерть) было ниже у курящих пациентов, получающих клопидогрель и аспирин [14 (3,7%) против 44 (6,4%); скорректированный OR 0,57, 95% ДИ: 0,31–1,07, $p = 0,080$], но выше, чем у никогда не куривших пациентов [5 (2,1%) против 5 (1,0%); скорректированный OR 1,67, 95% ДИ: 0,47–5,89, $p = 0,424$] [41]. Авторы сделали вывод о том, что клопидогрель может создать лучший защитный эффект и может заменить аспирин у курильщиков для профилактики вторичных инсультов. К подобным выводам пришли и в ряде других исследований, доказавших большую эффективность клопидогреля по сравнению с аспирином у курящих пациентов, в то время как у некурящих различий в эффектах аспирина и клопидогреля не выявлено [42, 43].

Авторами было сделано предположение, что ключевым механизмом, лежащим в основе парадокса курильщика, является более высокий фармакодинамический эффект клопидогреля у курильщиков [41]. Клопидогрель – неактивное пролекарство, которое метаболизируется в биоактивную форму через ферментную систему цитохрома P450 в печени. Курение сигарет является индуктором CYP1A2, который может активизировать активность CYP1A2 и тем самым увеличить превращение клопидогреля в его активный метаболит, что приведет к более выраженной эффективности. По сравнению с некурящими, терапия клопидогрелем

у курильщиков коррелирует с усилением торможения тромбоцитов, уменьшением агрегации и меньшим появлением резистентности к клопидогрелю [41, 44, 45]. Более того, повышенное ингибирование агрегации тромбоцитов клопидогрелем у курильщиков уменьшилось после прекращения курения [44], что указывает на то, что реакция клопидогреля может быть усилена курением. Авторами сделано предположение, что клопидогрель может создать лучший защитный эффект и может быть лучше заменить аспирин у курильщиков для профилактики вторичных инсультов [41].

Также противоречивы данные о влиянии курения на процесс воспаления. Механизмы, при которых курение вызывает воспалительный ответ, хорошо известны. Курение активирует путь NF- κ B, который индуцирует транскрипцию генов, участвующих в иммунной регуляции [46]. В результате острое воздействие курения приводит к системному воспалительному ответу, связанному с более высокими уровнями лейкоцитов (нейтрофилов и макрофагов), которые высвобождают провоспалительные медиаторы, такие как TNF α , IL-6 и C-реактивный белок (hsCRP) [34, 47, 48]. Ассоциация курения и воспаления также поддерживается эпидемиологическими исследованиями, которые продемонстрировали положительную связь количества выкуриваемых сигарет в день с hsCRP, количеством лейкоцитов и фибриногеном [34].

Вместе с тем, на моделях животных системных воспалительных заболеваний, таких как сепсис, острый респираторный дистресс-синдром и вирусный миокардит, системное введение никотина подавляет воспаление и оказывает благотворное влияние на смертность [49]. Приведенные данные о потенциальных механизмах благоприятных эффектов никотина получены в основном в экспериментальных исследованиях. Вряд ли они смогут быть противопоставлены тяжеловесным аргументам многочисленных эпидемиологических и клинических исследований, доказывающих обратный эффект курения.

В рамках одного из последних крупных рандомизированных клинических исследований, оценивающих эффективность хирургических и эндоваскулярных методов лечения ИБС, в качестве одной из задач анализировалось влияние курения на исходы лечения. Так, в исследовании SYNTAX (SYNergy Between PCI With TAXUS and Cardiac Surgery) показано, что курение связано с худшими клиническими исходами при выполнении реваскуляризации пациентам с многососудистым поражением коронарного русла. Сравнили клинически значимые исходы при госпитализации и через каждый год в течение 5 лет с учетом статуса курения. На момент включения пациентов в исследование курили один из 5 пациентов. В течение 5-летнего пе-

риода наблюдения 17,9% пациентов изменили статус курения; 60% прекратили курить после реваскуляризации, но многие из пациентов, прекративших курить после реваскуляризации, позже вновь вернулись к курению. Курильщики имели худшие клинические исходы в связи с более высокой частотой рецидивов инфаркта миокарда как в группе хирургического, так и эндоваскулярного лечения [50]. Результаты исследования сопровождались комментариями «парадокс курения – это совершенно очевидная статистическая ошибка, периодически регистрируемая в популяционных исследованиях, и не имеет никакого отношения к доказательству безопасности курения и уж тем более к защитным механизмам курения» [4].

Действительно, феномен «парадокса курения» не укладывается в общепринятую доктрину здорового образа жизни. Специалисты-эксперты сразу нашли слабые места и ошибки в таких исследованиях – «неправильные» результаты связывали с тем, что в большинстве исследований курильщики были более молодого возраста, с меньшей (по сравнению с некурильщиками) частотой сопутствующих заболеваний. Клинические особенности течения острого коронарного синдрома характеризовались меньшим риском летального исхода. Кроме того, пациентам-курильщикам проводилось более «агрессивное» лечение (с применением новых и более эффективных технологий), поскольку, по мнению врачей, молодые мужчины-курильщики характеризовались высоким риском развития неблагоприятных исходов. В качестве еще одной из причин такого парадокса авторы исследования [21] высказывают мысль о том, что далеко не все курильщики доживают до ИМ. Иными словами, до ИМ доживают самые «здоровые» курильщики.

В настоящее время есть неопровержимые доказательства вреда курения. Факт связи курения с развитием жизнеугрожающих заболеваний и состояний – ИМ, инсульта, рака легких, молочной железы, предстательной железы, почечной недостаточности, артериальной гипертензии, различных респираторных заболеваний (перечень состоит из более чем 30 заболеваний) подтвержден многочисленными исследованиями [1, 51, 52]. Вред для здоровья ассоциирован как с табакокурением в традиционном виде, так и в виде кальянов, электронных сигарет. По данным Liu C.C. (2014), употребление табака убивает 5,4 миллиона человек в год – в среднем один человек каждые шесть секунд – и составляет одну из 10 смертей среди взрослых во всем мире [35]. Для пациентов с ССЗ также существуют убедительные данные о вреде курения. Показано, что курение увеличивает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с перенесенным ИМ, реваскуляризацией, в том числе после проведения коронарного шунтирования [53–56].

Zhang Y.J. и соавторы [56] при анализе 30-дневной летальности после проведения коронарного шунтирования пришли к выводу, что у курящих пациентов риск был выше на 38% в сравнении с некурящими. Отмечено, что риск внезапной сердечной смерти у курильщиков по сравнению с некурящими непропорционально возрастает по сравнению с рисками ИМ. Это может быть результатом комбинированного воздействия ишемии и аритмогенных эффектов никотина. Выделение катехоламинов, стимулирующих никотином, может способствовать развитию смертельной желудочковой тахикардии и фибрилляции. Исследования на животных показывают, что никотин снижает порог фибрилляции желудочков и способствует развитию фибрилляции желудочков после экспериментального ИМ. Курение также связано с повышенным риском фибрилляции предсердий. Это, вероятно, связано с комбинацией фиброза предсердий, ремоделирования и системного выделения катехоламина, оба из которых могут быть вызваны действием никотина. Известно, что курильщики с имплантированными дефибрилляторами сердца имеют более высокий риск нежелательных событий по сравнению с некурящими, и это также может быть связано с опосредованным никотином высвобождением катехоламина [34].

Масштабы курения колоссальны. Так, согласно проведенному в 2016 г. глобальному опросу взрослого населения Российской Федерации (лиц старше 15 лет) (GATS) показано, что 30,5% (36,4 млн)

употребляют табак в любом его виде на постоянной основе, из которых 49,8% – лица мужского пола и 14,5 – женского. Из 36,4 млн опрошенных курительный табак употребляют 30,3%, в виде сигарет – 29,9%. Необходимо отметить, что 12,7 млн (21,8%) респондентов в течение предыдущего месяца (как минимум один раз) были подвержены пассивному курению на работе, 27,3 млн (23,0%) – дома [57]. В России по причинам, связанным с курением, умирают около 270 тыс. человек в год [58].

Таким образом, пока исследователи ищут доказательств в пользу одних или других теорий и убеждений, неоднозначные результаты исследований и их различная интерпретация приводят к определенным проблемам. Используя неубедительные данные о пользе курения, курильщики создают себе мнимую защиту. Однако следует признать, что сегодня исследований, свидетельствующих о том, что в средне- и долгосрочной перспективе организму здорового человека никотин пойдет на пользу, не существует.

Конфликт интересов

И.В. Самородская заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Д. Баздырев заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Самородская Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории демографических аспектов здоровья населения Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация;

Баздырев Евгений Дмитриевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация;

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация.

Вклад авторов в статью

СИБ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

Author Information Form

Samorodskaya Irina V., PhD, Professor, Head of the Laboratory for Demographic Aspects of Population Health, National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

Bazdyrev Evgeny D., PhD, senior researcher at the Department of Multivessel and Polyvascular Disease, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation;

Barbarash Olga L., PhD, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation.

Author Contribution Statement

SIV – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

БЕД – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

БОЛ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

BED – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

BOL – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Самородская И.В., Болотова Е.В., Тимофеева Ю.К. Распространенность факторов риска и программы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний среди сельского населения. Профилактическая медицина. 2016; 19(6): 21-25. doi: 10.17116/profmed201619521-25.
2. Fanning N., Merriman T.R., Dalbeth N., Stamp L.K. An association of smoking with serum urate and gout: a health paradox. *Semin. Arthritis Rheum.* 2018; 47(6): 825-842. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.11.004.
3. Aune E., Roislien J., Mathisen M., Thelle D.S., Otterstad J.E. The "smoker's paradox" in patients with acute coronary syndrome: a systematic review. *BMC Med.* 2011; 9: 97. doi: 10.1186/1741-7015-9-97.
4. Kirtane A.J., Kelly C.R. Clearing the air on smoker's paradox. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65(11): 1116-1118. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.012.
5. Bell T.M., Bayt D.R., Zarzaur B.L. "Smoker's paradox" in patients treated for severe injuries: lower risk of mortality after trauma observed in current smokers. *Nicotine Tob. Res.* 2015; 17(12): 1499-1504. doi: 10.1093/ntr/ntv027.
6. Lavie C.J., McAuley P.A., Church T.S., Milani R.V., Blair S.N. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63(14): 1345-1354. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.022.
7. Tan X.F., Shi J.X., Chen A.M. Prolonged and intensive medication use are associated with the obesity paradox after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of 12 studies. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016; 16: 125. doi: 10.1186/s12872-016-0310-7.
8. Gonzalez-Cambeiro M.C., Abu-Assi E., Raposeiras-Roubin S., Rodriguez-Manero M., Otero-Ravina F., González-Juanatey J.R. et al. Exploring the obesity paradox in atrial fibrillation. AFBAR (Atrial Fibrillation Barbanza Area) registry results. *J. Atr. Fibrillation.* 2014; 6(5): 991. doi: 10.4022/jafib.991.
9. Wang J., Yang Y.M., Zhu J., Zhang H., Shao X.H. Obesity paradox in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2014; 176(3): 1356-1358. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.264.
10. Gruberg L., Weissman N.J., Waksman R., Fuchs S., Deible R., Pinnow E.E. et al. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39(4): 578-584. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01802-2.
11. Flegal K.M., Kit B.K., Orpana H., Graubard B.I. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013; 309(1): 71-82. doi: 10.1001/jama.2012.113905.
12. Hamer M., Stamatakis E. Overweight and obese cardiac patients have better prognosis despite reporting worse perceived health and more conventional risk factors. *Prev. Med.* 2013; 57(1): 12-16. doi: 10.1016/j.ypmed.2013.02.012.
13. Chugh S.S., Weiss J.B. Sudden cardiac death in the older athlete. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65(5): 493-502. doi: 10.1016/j.jacc.2014.10.064.
14. Pontzer H., Durazo-Arvizu R., Dugas L.R., Plange-Rhule J., Bovet P., Forrester T.E. et al. Constrained total energy expenditure and metabolic adaptation to physical activity in adult humans. *Curr. Biol.* 2016; 26(3): 410-417. doi: 10.1016/j.cub.2015.12.046.
15. Jankovic N., Geelen A., Streppel M.T., de Groot L.C., Kieft-de Jong J.C., Orfanos P. et al. WHO guidelines for a healthy diet and mortality from cardiovascular disease in European and American elderly: the CHANCES project. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015; 102(4): 745-756. doi: 10.3945/ajcn.114.095117.
16. Harcombe Z., Baker J.S., Cooper S.M., Davies B., Sculthorpe N., DiNicolantonio J.J. et al. Evidence from randomised controlled trials did not support the introduction of dietary fat guidelines in 1977 and 1983: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 2015; 2(1): e000196. doi: 10.1136/openhrt-2014-000196.
17. Helmers C. Short and long-term prognostic indices in acute myocardial infarction. A study of 606 patients initially treated in a coronary care unit. *Acta Med. Scand. Suppl.* 1973; 555: 7-26.
18. Kelly T.L., Gilpin E., Ahnve S., Henning H., Ross J. Smoking status at the time of acute myocardial infarction and subsequent prognosis. *Am. Heart J.* 1985; 110(3): 535-541. doi: 10.1016/0002-8703(85)90071-7.
19. Sparrow D., Dawber T.R. The influence of cigarette smoking on prognosis after a first myocardial infarction. A report from the Framingham Study. *J. Chronic Dis.* 1978; 31(6-7): 425-432. doi: https://doi.org/10.1016/0021-9681(78)90006-1.
20. Weinblatt E., Shapiro S., Frank C.W., Sager R.V. Prognosis of men after first myocardial infarction: mortality and first recurrence in relation to selected parameters. *Am. J. Public Health Nations Health.* 1968; 58: 1329-1347.
21. Gupta T., Kolte D., Khera S., Harikrishnan P., Mujib M., Aronow W.S. et al. Smoker's paradox in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5(4): e003370. doi: 10.1161/JAHA.116.003370.
22. Barbash G.I., Reiner J., White H.D., Wilcox R.G., Armstrong P.W., Sadowski Z. et al. Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: mechanism of the "smoker's paradox" from the GUSTO-I trial, with angiographic insights. *Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries.* *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26: 1222-1229. doi: 10.1016/0735-1097(95)00299-5.
23. Zahger D., Cercek B., Cannon C.P., Jordan M., Davis V., Braunwald E. et al. How do smokers differ from nonsmokers in their response to thrombolysis? (the TIMI-4 trial). *Am. J. Cardiol.* 1995; 75(4): 232-236. doi: https://doi.org/10.1016/0002-9149(95)80026-O.
24. Barbash G.I., White H.D., Modan M., Diaz R., Hampton J.R., Heikkila J. et al. Acute myocardial infarction in the young – the role of smoking. The Investigators of the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. *Eur. Heart J.* 1995; 16: 313-316. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060912.
25. Grines C.L., Topol E.J., O'Neill W.W., George B.S., Kereiakes D., Phillips H.R. et al. Effect of cigarette smoking on outcome after thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Circulation.* 1995; 91: 298-303.
26. Gottlieb S., Boyko V., Zahger D., Balkin J., Hod H., Pelled B. et al. Smoking and prognosis after acute myocardial infarction in the thrombolytic era (Israeli Thrombolytic National Survey). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28(6): 1506-1513. doi: 10.1016/S0735-1097(96)00334-8.
27. Barbash G.I., White H.D., Modan M., Diaz R., Hampton J.R., Heikkila J. et al. Significance of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Experience gleaned from the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. *Circulation.* 1993; 87(1): 53-58. doi: 10.1161/01.CIR.87.1.53.

28. Symons R., Masci P.G., Francone M., Claus P., Barison A., Carbone I. et al. Impact of active smoking on myocardial infarction severity in reperfused ST-segment elevation myocardial infarction patients: the smoker's paradox revisited. *Eur. Heart J.* 2016; 37(36): 2756-2764. doi:10.1093/eurheartj/ehv738.
29. Murray K.N., Abeles N. Nicotine's effect on neural and cognitive functioning in an aging population. *Aging Ment. Health.* 2002; 6(2): 129-38. doi: 10.1080/13607860220126808.
30. Grizzell J.A., Echeverria V. New insights into the mechanisms of action of cotinine and its distinctive effects from nicotine. *Neurochem. Res.* 2015; 40(10): 2032-2046. doi: 10.1007/s11064-014-1359-2.
31. Gee Teng G., Pan A., Yuan J.M., Koh W.P. Cigarette smoking and the risk of incident gout in a prospective cohort study. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2016; 68(8): 1135-1142. doi: 10.1002/acr.22821.
32. Wang W., Krishnan E. Cigarette smoking is associated with a reduction in the risk of incident gout: results from the Framingham Heart Study original cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54(1): 91-95. doi: 10.1093/rheumatology/keu304.
33. Benowitz N.L., Burbank A.D. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for electronic cigarette use. *Trends Cardiovasc. Med.* 2016; 26(6): 515-523. doi: 10.1016/j.tcm.2016.03.001.
34. Al Rifai M., DeFillippis A.P., McEvoy J.W., Hall M.E., Navas Acien A., Jones M.R. et al. The relationship between smoking intensity and subclinical cardiovascular injury: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2017; 258: 119-130. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.021.
35. Liu C.C., Yeh H.I. Nicotine: a double-edged sword in atherosclerotic disease. *Acta Cardiol. Sin.* 2014; 30(2): 108-113. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4805015/>.
36. Sambola A., Osende J., Hathcock J., Degen M., Nemerson Y., Fuster V. et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. *Circulation*. 2003; 107(7): 973-977. doi: 10.1161/01.CIR.0000050621.67499.7D.
37. Caponnetto P., Russo C., Di Maria A., Morjaria J. B., Barton S., Guarino F. et al. Circulating endothelial-coagulative activation markers after smoking cessation: a 12-month observational study. *Eur. J. Clin. Invest.* 2011; 41(6): 616-626. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02449.x.
38. Lupia E., Bosco O., Goffi A., Poletto C., Locatelli S., Spatola T. et al. Thrombopoietin contributes to enhanced platelet activation in cigarette smokers. *Atherosclerosis*. 2010; 210(1): 314-319. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.11.019.
39. Girdhar G., Xu S., Bluestein D., Jesty J. Reduced-nicotine cigarettes increase platelet activation in smokers in vivo: a dilemma in harm reduction. *Nicotine Tob. Res.* 2008; 10(12): 1737-1744. doi: 10.1080/14622200802443528.
40. Привалова Е.В., Кузубова Н.А., Вавилова Т.В., Титова О.Н. Современные возможности мониторинга и подбора антиагрегантной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2011; (3): 59-63.
41. Zhang Q., Wang Y., Song H., Hou C., Cao Q., Dong K. et al. Clopidogrel and ischemic stroke outcomes by smoking status: Smoker's paradox? *J. Neurol. Sci.* 2017; 373: 41-44. doi: 10.1016/j.jns.2016.12.025.
42. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996; 348(9038): 1329-1339. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09457-3).
43. Ferreiro J.L., Bhatt D.L., Ueno M., Bauer D., Angiolillo D.J. Impact of smoking on long-term outcomes in patients with atherosclerotic vascular disease treated with aspirin or clopidogrel: insights from the CAPRIE trial (clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63(8): 769-777. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.043.
44. Maruyama H., Fukuoka T., Deguchi I., Ohe Y., Horiuchi Y., Katoet Y. et al. Relationship between smoking and responsiveness to clopidogrel in non-cardiogenic ischemic stroke patients. *Intern. Med.* 2014; 53(22): 2575-2579. doi: 10.2169/internalmedicine.53.2918.
45. Park K.W., Kang S.H., Kang J., Jeon K.H., Park J.J., Han J.K. et al. Enhanced clopidogrel response in smokers is reversed after discontinuation as assessed by VerifyNow assay: additional evidence for the concept of 'smokers' paradox. *Heart*. 2012; 98(13): 1000-1006. doi: 10.1136/heartjnl-2011-301565.
46. Gonçalves R.B., Coletta R.D., Silvério K.G., Benevides L., Casati M.Z., da Silva J.S. et al. Impact of smoking on inflammation: overview of molecular mechanisms. *Inflamm. Res.* 2011; 60(5): 409-424. doi: 10.1007/s00011-011-0308-7.
47. Patiar S., Slade D., Kirkpatrick U., McCollum C.N. Smoking causes a dose-dependent increase in granulocyte-bound L-selectin. *Thromb. Res.* 2002; 106(1): 1-6. doi: 10.1016/S0049-3848(02)00082-8.
48. Levitzky Y.S., Guo C.Y., Rong J., Larson M.G., Walter R.E., Keaney J.F. et al. Relation of smoking status to a panel of inflammatory markers: The Framingham offspring. *Atherosclerosis*. 2008; 201(1): 217-224. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.058.
49. Filippini P., Cesario A., Fini M., Locatelli F., Rutella S. The Yin and Yang of non-neuronal $\alpha 7$ -nicotinic receptors in inflammation and autoimmunity. *Curr. Drug Targets*. 2012; 13(5): 644-655. doi: 10.2174/138945012800399008.
50. Zhang Y.J., Iqbal J., van Klaveren D., Campos C.M., Holmes D.R., Kappetein A.P. 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): 1107-1115. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.014.
51. Carter B.D., Abnet C.C., Feskanich D., Freedman N.D., Hartge P., Lewis C.E. et al. Smoking and mortality - beyond established causes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(7): 631-640. doi: 10.1056/NEJMsa1407211.
52. Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Каличенко Н.А., Слепынина Ю.С., Учасова Е.Г., Павлова В.Ю. и др. Взаимосвязь курения с показателями системного воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Клиническая медицина*. 2017; 95(3): 264-271. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-3-264-271.
53. 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.
54. 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): 1382-1386. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.059.
55. Turan A., Mascha E.J., Roberman D., Turner P.L., You J., Kurz A. et al. Smoking and perioperative outcomes. *Anesthesiology*. 2011; 114(4): 837-846. doi: 10.1097/ALN.0b013e318210f560.
56. Zhang Y.J., Iqbal J., van Klaveren D., Campos C.M., Holmes D.R., Kappetein A.P. 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): 1107-1115. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.014.
57. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака: Российская Федерация. Краткий обзор, 2016 г. ВОЗ, 2016. 10 с. Режим доступа: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/tobacco/publications/2017/global-adult-tobacco-survey-russian-federation.-executive-summary-2016-2017> (дата обращения 23.10.2018).
58. Пелевина И.Д., Шапорова Н.Л., Трофимов В.И. Особенности ведения больных с сочетанной патологией на фоне отказа от курения в амбулаторных условиях. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2011; (4): 55-60.

REFERENCES

1. Samorodskaya I.V., Bolotova E.V., Timofeeva Yu.K. Prevalence of risk factors and programs for prevention of

- cardiovascular disease among the rural population. *The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2016; 19(6): 21-25. doi: 10.17116/profmed201619521-25. (In Russ).
2. Fanning N., Merriman T.R., Dalbeth N., Stamp L.K. An association of smoking with serum urate and gout: a health paradox. *Semin. Arthritis Rheum*. 2018; 47(6): 825-842. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.11.004.
 3. Aune E., Roislien J., Mathisen M., Thelle D.S., Otterstad J.E. The "smoker's paradox" in patients with acute coronary syndrome: a systematic review. *BMC Med*. 2011; 9: 97. doi: 10.1186/1741-7015-9-97.
 4. Kirtane A.J., Kelly C.R. Clearing the air on smoker's paradox. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015; 65(11): 1116-1118. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.012.
 5. Bell T.M., Bayt D.R., Zarzaur B.L. "Smoker's paradox" in patients treated for severe injuries: lower risk of mortality after trauma observed in current smokers. *Nicotine Tob. Res*. 2015; 17(12): 1499-1504. doi: 10.1093/ntr/ntv027.
 6. Lavie C.J., McAuley P.A., Church T.S., Milani R.V., Blair S.N. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014; 63(14): 1345-1354. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.022.
 7. Tan X.F., Shi J.X., Chen A.M. Prolonged and intensive medication use are associated with the obesity paradox after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of 12 studies. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2016; 16: 125. doi: 10.1186/s12872-016-0310-7.
 8. Gonzalez-Cambeiro M.C., Abu-Assi E., Raposeiras-Roubin S., Rodriguez-Manero M., Otero-Ravina F., González-Juanatey J.R. et al. Exploring the obesity paradox in atrial fibrillation. AFBAR (Atrial Fibrillation Barbanza Area) registry results. *J. Atr. Fibrillation*. 2014; 6(5): 991. doi: 10.4022/jafib.991.
 9. Wang J., Yang Y.M., Zhu J., Zhang H., Shao X.H. Obesity paradox in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Int. J. Cardiol*. 2014; 176(3): 1356-1358. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.264.
 10. Gruberg L., Weissman N.J., Waksman R., Fuchs S., Deible R., Pinnow E.E. et al. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J. Am. Coll. Cardiol*. 2002; 39(4): 578-584. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01802-2.
 11. Flegal K.M., Kit B.K., Orpana H., Graubard B.I. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013; 309(1): 71-82. doi: 10.1001/jama.2012.113905.
 12. Hamer M., Stamatakis E. Overweight and obese cardiac patients have better prognosis despite reporting worse perceived health and more conventional risk factors. *Prev. Med*. 2013; 57(1): 12-16. doi: 10.1016/j.yjmed.2013.02.012.
 13. Chugh S.S., Weiss J.B. Sudden cardiac death in the older athlete. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015; 65(5): 493-502. doi: 10.1016/j.jacc.2014.10.064.
 14. Pontzer H., Durazo-Arvizu R., Dugas L.R., Plange-Rhule J., Bovet P., Forrester T.E. et al. Constrained total energy expenditure and metabolic adaptation to physical activity in adult humans. *Curr. Biol*. 2016; 26(3): 410-417. doi: 10.1016/j.cub.2015.12.046.
 15. Jankovic N., Geelen A., Streppel M.T., de Groot L.C., Kieft-de Jong J.C., Orfanos P. et al. WHO guidelines for a healthy diet and mortality from cardiovascular disease in European and American elderly: the CHANCES project. *Am. J. Clin. Nutr*. 2015; 102(4): 745-756. doi: 10.3945/ajcn.114.095117.
 16. Harcombe Z., Baker J.S., Cooper S.M., Davies B., Sculthorpe N., DiNicolantonio J.J. et al. Evidence from randomised controlled trials did not support the introduction of dietary fat guidelines in 1977 and 1983: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2015; 2(1): e000196. doi: 10.1136/openhrt-2014-000196.
 17. Helters C. Short and long-term prognostic indices in acute myocardial infarction. A study of 606 patients initially treated in a coronary care unit. *Acta Med. Scand. Suppl*. 1973; 555: 7-26.
 18. Kelly T.L., Gilpin E., Ahnve S., Henning H., Ross J. Smoking status at the time of acute myocardial infarction and subsequent prognosis. *Am. Heart J*. 1985; 110(3): 535-541. doi: 10.1016/0002-8703(85)90071-7.
 19. Sparrow D., Dawber T.R. The influence of cigarette smoking on prognosis after a first myocardial infarction. A report from the Framingham Study. *J. Chronic Dis*. 1978; 31(6-7): 425-432. doi: https://doi.org/10.1016/0021-9681(78)90006-1.
 20. Weinblatt E., Shapiro S., Frank C.W., Sager R.V. Prognosis of men after first myocardial infarction: mortality and first recurrence in relation to selected parameters. *Am. J. Public Health Nations Health*. 1968; 58: 1329-1347.
 21. Gupta T., Kolte D., Khera S., Harikrishnan P., Mujib M., Aronow W.S. et al. Smoker's paradox in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J. Am. Heart Assoc*. 2016; 5(4): e003370. doi: 10.1161/JAHA.116.003370.
 22. Barbash G.I., Reiner J., White H.D., Wilcox R.G., Armstrong P.W., Sadowski Z. et al. Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: mechanism of the "smoker's paradox" from the GUSTO-I trial, with angiographic insights. *Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1995; 26: 1222-1229. doi: 10.1016/0735-1097(95)00299-5.
 23. Zahger D., Cercek B., Cannon C.P., Jordan M., Davis V., Braunwald E. et al. How do smokers differ from nonsmokers in their response to thrombolysis? (the TIMI-4 trial). *Am. J. Cardiol*. 1995; 75(4): 232-236. doi: https://doi.org/10.1016/0002-9149(95)80026-O.
 24. Barbash G.I., White H.D., Modan M., Diaz R., Hampton J.R., Heikkila J. et al. Acute myocardial infarction in the young – the role of smoking. The Investigators of the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. *Eur. Heart J*. 1995; 16: 313-316. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060912.
 25. Grines C.L., Topol E.J., O'Neill W.W., George B.S., Kereiakes D., Phillips H.R. et al. Effect of cigarette smoking on outcome after thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Circulation*. 1995; 91: 298-303.
 26. Gottlieb S., Boyko V., Zahger D., Balkin J., Hod H., Pelled B. et al. Smoking and prognosis after acute myocardial infarction in the thrombolytic era (Israeli Thrombolytic National Survey). *J. Am. Coll. Cardiol*. 1996; 28(6): 1506-1513. doi: 10.1016/S0735-1097(96)00334-8.
 27. Barbash G.I., White H.D., Modan M., Diaz R., Hampton J.R., Heikkila J. et al. Significance of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Experience gleaned from the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. *Circulation*. 1993; 87(1): 53-58. doi: 10.1161/01.CIR.87.1.53.
 28. Symons R., Masci P.G., Francone M., Claus P., Barison A., Carbone I. et al. Impact of active smoking on myocardial infarction severity in reperfused ST-segment elevation myocardial infarction patients: the smoker's paradox revisited. *Eur. Heart J*. 2016; 37(36): 2756-2764. doi: 10.1093/eurheartj/ehv738.
 29. Murray K.N., Abeles N. Nicotine's effect on neural and cognitive functioning in an aging population. *Aging Ment. Health*. 2002; 6(2): 129-38. doi: 10.1080/13607860220126808.
 30. Grizzell J.A., Echeverria V. New insights into the mechanisms of action of cotinine and its distinctive effects from nicotine. *Neurochem. Res*. 2015; 40(10): 2032-2046. doi: 10.1007/s11064-014-1359-2.
 31. Gee Teng G., Pan A., Yuan J.M., Koh W.P. Cigarette smoking and the risk of incident gout in a prospective cohort study. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2016; 68(8): 1135-1142. doi: 10.1002/acr.22821.
 32. Wang W., Krishnan E. Cigarette smoking is associated with a reduction in the risk of incident gout: results from the Framingham Heart Study original cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54(1): 91-95. doi: 10.1093/rheumatology/keu304.
 33. Benowitz N.L., Burbank A.D. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for electronic cigarette use. *Trends Cardiovasc. Med*. 2016; 26(6): 515-523. doi: 10.1016/j.tcm.2016.03.001.
 34. Al Rifai M., DeFillippis A.P., McEvoy J.W., Hall M.E., Navas Acien A., Jones M.R. et al. The relationship between smoking intensity and subclinical cardiovascular injury: The Multi-

- Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2017; 258: 119-130. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.021.
35. Liu C.C., Yeh H.I. Nicotine: a double-edged sword in atherosclerotic disease. *Acta Cardiol. Sin.* 2014; 30(2): 108-113. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4805015/>
 36. Sambola A., Osende J., Hathcock J., Degen M., Nemerson Y., Fuster V. et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. *Circulation*. 2003; 107(7): 973-977. doi: 10.1161/01.CIR.0000050621.67499.7D.
 37. Caponnetto P., Russo C., Di Maria A., Morjaria J. B., Barton S., Guarino F. et al. Circulating endothelial-coagulative activation markers after smoking cessation: a 12-month observational study. *Eur. J. Clin. Invest.* 2011; 41(6): 616-626. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02449.x.
 38. Lupia E., Bosco O., Goffi A., Poletto C., Locatelli S., Spatola T. et al. Thrombopoietin contributes to enhanced platelet activation in cigarette smokers. *Atherosclerosis*. 2010; 210(1): 314-319. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.11.019.
 39. Girdhar G., Xu S., Bluestein D., Jesty J. Reduced-nicotine cigarettes increase platelet activation in smokers in vivo: a dilemma in harm reduction. *Nicotine Tob. Res.* 2008; 10(12): 1737-1744. doi: 10.1080/14622200802443528.
 40. Privalova E.V., Kuzubova N.A., Vavilova T.V., Titova O.N. Sovremennye vozmozhnosti monitoringa i podbora antiagregantnoj terapii u bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'yu legkih. *Pul'monologiya*. 2011; (3): 59-63. (In Russian).
 41. Zhang Q., Wang Y., Song H., Hou C., Cao Q., Dong K. et al. Clopidogrel and ischemic stroke outcomes by smoking status: Smoker's paradox? *J. Neurol. Sci.* 2017; 373: 41-44. doi: 10.1016/j.jns.2016.12.025.
 42. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996; 348(9038): 1329-1339. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09457-3).
 43. Ferreiro J.L., Bhatt D.L., Ueno M., Bauer D., Angiolillo D.J. Impact of smoking on long-term outcomes in patients with atherosclerotic vascular disease treated with aspirin or clopidogrel: insights from the CAPRIE trial (clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63(8): 769-777. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.043.
 44. Maruyama H., Fukuoka T., Deguchi I., Ohe Y., Horiuchi Y., Katoet Y. et al. Relationship between smoking and responsiveness to clopidogrel in non-cardiogenic ischemic stroke patients. *Intern. Med.* 2014; 53(22): 2575-2579. doi: 10.2169/internalmedicine.53.2918.
 45. Park K.W., Kang S.H., Kang J., Jeon K.H., Park J.J., Han J.K. et al. Enhanced clopidogrel response in smokers is reversed after discontinuation as assessed by VerifyNow assay: additional evidence for the concept of 'smokers' paradox. *Heart*. 2012; 98(13): 1000-1006. doi: 10.1136/heartjnl-2011-301565.
 46. Gonçalves R.B., Coletta R.D., Silvério K.G., Benevides L., Casati M.Z., da Silva J.S. et al. Impact of smoking on inflammation: overview of molecular mechanisms. *Inflamm Res.* 2011; 60(5): 409-424. doi: 10.1007/s00011-011-0308-7.
 47. Patiar S., Slade D., Kirkpatrick U., McCollum C.N. Smoking causes a dose-dependent increase in granulocyte-bound L-selectin. *Thromb. Res.* 2002; 106(1): 1-6. doi: 10.1016/S0049-3848(02)00082-8.
 48. Levitzky Y.S., Guo C.Y., Rong J., Larson M.G., Walter R.E., Keaney J.F. et al. Relation of smoking status to a panel of inflammatory markers: The Framingham offspring. *Atherosclerosis*. 2008; 201(1): 217-224. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.058.
 49. Filippini P., Cesario A., Fini M., Locatelli F., Rutella S. The Yin and Yang of non-neuronal $\alpha 7$ -nicotinic receptors in inflammation and autoimmunity. *Curr. Drug Targets*. 2012; 13(5): 644-655. doi: 10.2174/138945012800399008.
 50. Zhang Y.J., Iqbal J., van Klaveren D., Campos C.M., Holmes D.R., Kappetein A.P. 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): 1107-1115. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.014.
 51. Carter B.D., Abnet C.C., Feskanich D., Freedman N.D., Hartge P., Lewis C.E. et al. Smoking and mortality - beyond established causes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(7): 631-640. doi: 10.1056/NEJMsa1407211.
 52. Bazdyrev E.D., Polikutina O.M., Kalichenko N.A., Slepynina Yu.S., Uchasova E.G., Pavlova V.Yu. et al. Relationship between smoking and indicators of systemic inflammation in patients with coronary heart disease. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2017; 95(3): 264-271. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-3-264-271. (In Russian).
 53. Ostroumova O.D., Izvekov A.A., Voevodina N.Yu. 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. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-871-879. (In Russian).
 54. 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): 1382-1386. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.059.
 55. Turan A., Mascha E.J., Roberman D., Turner P.L., You J., Kurz A. et al. Smoking and perioperative outcomes. *Anesthesiology*. 2011; 114(4): 837-846. doi: 10.1097/ALN.0b013e318210f560.
 56. Zhang Y.J., Iqbal J., van Klaveren D., Campos C.M., Holmes D.R., Kappetein A.P. 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): 1107-1115. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.014.
 57. Global'nyj opros vzroslogo naseleniya o potreblenii tabaka: Rossijskaya Federaciya. Kratkij obzor, 2016 g. VOZ, 2016. 10 s. [Global Adult Survey on Tobacco Use]. Available at: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/tobacco/publications/2017/global-adult-tobacco-survey-russian-federation.-executive-summary-2016-2017> (accessed 23.10.2018) (In Russian).
 58. Pelevina I.D., Shaporova N.L., Trofimov V.I. Osobennosti vedeniya bol'nyh s sochetannoj patologiej na fone otказа ot kureniya v ambulatornyh usloviyah. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2011; 4: 55-60. (In Russian).

Для цитирования: И.В. Самородская, Е.Д. Баздырев, О.Л. Барбараш. «Парадокс» факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Фокус на курение. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019; 8 (1): 90-99. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-1-90-99

To cite: I.V. Samorodskaya, E.D. Bazdyrev, O.L. Barbarash. *Cardiovascular risk factor paradox. A focus on smoking. Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (1): 90-99. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-1-90-99