

РАЗВИТИЕ КОНЦЕПЦИИ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПОЗИЦИЙ ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

Соколова Л. А., Горлова И. А., Омельченко М. Ю., Бондаренко Б. Б.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Соколова Людмила Андреевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккурагова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: sokolova_la@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 20.05.2023
и принята к печати 01.06.2023.

Резюме

Высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) определяет актуальность их эффективной первичной и вторичной профилактики с использованием принципов клинико-эпидемиологического подхода и выделения факторов риска (ФР). До настоящего времени ССЗ принадлежит первенство в ухудшении демографических показателей населения всех стран. На их долю, по данным ВОЗ, приходится до 31 % случаев смерти и до 59 % смертельных исходов. Соблюдение принципов здорового образа жизни (ЗОЖ), снижение основных ФР на уровне популяции может предотвратить до 80 % преждевременных смертей от ССЗ. В то же время клинические проявления атеросклероза впервые возникают и при отсутствии у пациентов «классических» ФР. Для улучшения результатов прогнозирования ССЗ изучается возможность использования дополнительных критериев, так называемых новых ФР. К их числу относят накопление конечных продуктов гликации (КПГ), инсулинорезистентность (ИР), ожирение, гипергомоцистеинемию (ГГЦ). Среди метаболических причин признаются по-прежнему актуальными инсулинорезистентность и гипергомоцистеинемия, поскольку они интегрируют «классические» ФР атеросклероза и атеротромбоза, а их повышения считаются референтными по значениям в диагностике ССЗ и риске развития осложнений в оценке индивидуального прогноза.

Таким образом, риск возникновения ССЗ увеличивается под воздействием огромного числа различных генетических, анатомо-физиологических, биохимических, психоэмоциональных факторов и выявление маркеров развития ССЗ является актуальной проблемой современного здравоохранения.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, инсулинорезистентность, накопление конечных продуктов гликации, ожирение, профилактика, факторы риска.

Для цитирования: Соколова Л.А., Горлова И.А., Омельченко М.Ю., Бондаренко Б.Б. Развитие концепции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с позиций трансляционной медицины. Трансляционная медицина. 2023;10(3):173-182. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-3-173-182.

DEVELOPMENT OF THE CONCEPT OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS FROM THE PERSPECTIVE OF TRANSLATIONAL MEDICINE

Lyudmila A. Sokolova, Irina A. Gorlova, Marina Yu. Omelchenko, Boris B. Bondarenko

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Lyudmila A. Sokolova,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: sokolova_la@almazovcentre.ru

Received 20 May 2023; accepted 01 June 2023.

Abstract

High cardiovascular mortality (CVD) determines the relevance of their effective primary and secondary preventive measures, based on the principles of a clinical-epidemiological approach and the isolation of risk factors (RFs). Until now, CVD have been the leading cause of deterioration in the demographic indicators of the population of all countries. According to WHO, they account for up to 31 % of deaths and up to 59 % of deaths. Adherence to the principles of a healthy lifestyle, a reduction of the main RFs at the population level can prevent up to 80 % of the premature CVD deaths. At the same time, clinical manifestations of atherosclerosis can arise in the absence of “classic” RFs. To improve CVD prediction results the possibility of using additional criteria, the so-called “new” RFs, is being studied. They include the accumulation of final products of glycation, insulin resistance, obesity and hyperhomocysteinemia. Insulin resistance and hyperhomocysteinemia are thought to be of the most value for their integration in “classic” RFs of atherosclerosis and atherothrombosis in the diagnosis of CVD and assessing individual prognosis.

Thus, the risk of CVD increases under the influence of a huge number of different genetic, anatomical, physiological, biochemical, psychoemotional factors, and the identification of markers for the development of CVD is an urgent problem of modern health care.

Key words: accumulation of products of glycation, hyperhomocysteinemia, insulin resistance, obesity, prophylaxis, risk factors.

For citation: Sokolova LA, Gorlova IA, Omelchenko MYu, Bondarenko BB. Development of the concept of cardiovascular risk factors from the perspective of translational medicine. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(3):173-182. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-3-173-182.

Список сокращений: АБ — атеросклеротическая бляшка, АГ — артериальная гипертензия, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ГГЦ — гипергомоцистеинемия, ГИ — гиперинсулинемия, ГЦ — гомоцистеин, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЗОЖ — здоровый образ жизни, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, КПП — накопление конечных продуктов гликации, ЛППВ — липопротеиды высокой

плотности, ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности, СД — сахарный диабет, СС — сердечно-сосудистый, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФР — фактор риска.

До настоящего времени сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) принадлежит первенство в ухудшении демографических показателей населения всех стран. На их долю, по данным ВОЗ,

приходится до 31 % случаев смерти и до 59 % смертельных исходов [1]. Мировой опыт свидетельствует, что одной из причин столь высокой смертности от ССЗ является недостаточная эффективность их первичной и вторичной профилактики в связи с сохраняющейся проблемой установления факторов, влияющих на их развитие [2]. Клинико-эпидемиологический подход, использованный в начатом в 1948 году Фрамингемском исследовании сердца (Framingham Heart Study), ознаменовал внедрение в клиническую кардиологию нового перспективного направления, основанного на предложенной Уильямом Б. Каннелом (William B. Kannel) с соавторами в 1948 году концепции факторов риска (ФР). За прошедшие десятилетия понятие ФР стало ключевым термином современной профилактической кардиологии. Статья «Факторы риска ИБС; 6 лет наблюдения» расценивается как основополагающая в разработке концепции ФР ССЗ, так как в ней впервые установлена связь между повышенным уровнем холестерина, артериальной гипертензией (АГ), гипертрофией левого желудочка и последующим развитием ишемической болезни сердца (ИБС) [3]. Дальнейший анализ результатов Фрамингемского исследования сердца продемонстрировал не только необходимость обеспечения эффективного профилактического лечения лиц с высоким сердечно-сосудистым (СС) риском, но и реальную возможность предотвращения большинства смертей от ССЗ за счет учета и коррекции основных, «классических» ФР — АГ, гиперлипидемии, сахарного диабета (СД), ССЗ в прошлом [4]. Эти данные, полученные около 50 лет назад, легли в основу концепции, которая в настоящее время принята как концепция «глобального риска». В целом ряде европейских стран отмечено существенное уменьшение роста ССЗ и, вследствие этого, снижение смертности населения. Анализ причин существенного (более чем 2-кратного) снижения смертности от ССЗ за последние десятилетия показал, что вклад лечения больных в этот процесс достаточно высок и варьирует от 23 % до 47 %. Вклад же уменьшения влияния ФР на уровне популяции, широкой пропаганды здорового образа жизни (ЗОЖ) на уровень смертности от ССЗ значительно больше и составляет от 44 до 60 % [5]. Показатели смертности от ИБС могут быть снижены вдвое за счет умеренного снижения ФР. Так, высказывается мнение, что лишь одна должная коррекция диеты может вдвое сократить смертность от ССЗ [6, 7]. Основой поддержания ЗОЖ признаются отказ от курения, соблюдение диеты, управление весом тела, регулярные физические нагрузки, контроль уровня АД, гликемии и холестерина и, по возмож-

ности, уменьшение стрессовых воздействий. Эти обманчиво простые действия часто игнорируются, что во многом объясняет распространенность ССЗ. Например, при анализе первичной медицинской документации в 2017 году в одном из госпиталей США только у 5 % пациентов с индексом массы тела (ИМТ) > 30 кг/м² значилась отметка о наличии ожирения [8].

Распространенность ФР ССЗ в России высока [9]. Лидирующее место занимает АГ (распространенность 43 %), 2-й по значимости ФР — курение (39 % — мужчин, 13,6 % — женщин). Более 50 % населения Российской Федерации имеет уровень холестерина > 5,0 ммоль/л [10, 11]; гипергликемия > 7,0 ммоль/л выявлена у 5 % лиц трудоспособного возраста, а распространенность СД составляет около 5 %. Нездоровое питание (повышенное количество соли в пищевом рационе, недостаточное потребление овощей, фруктов) отмечено у 42 % населения [12].

В то же время практикующим клиницистам широко известно, что клинические проявления атеросклероза могут возникать при отсутствии у пациентов «классических» ФР и что СС риск не определяется их стандартным набором. Накапливаются сведения о вкладе все новых и новых факторов в определение причин развития ССЗ, и это особенно актуально для пациентов с низким и умеренным риском их развития. Использование стандартных шкал у этих пациентов часто приводит к недооценке индивидуального риска, принятию неправильных решений о необходимости лечебно-профилактических действий.

Для определения суммарного риска развития ССЗ было разработано множество моделей (схем, таблиц), однако все они имеют свои ограничения. Недостатком известных шкал (например, шкалы SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation) является экстраполяция результатов когортных наблюдений для прогнозирования индивидуального риска конкретного больного. Это обуславливает вероятный, но недостаточно точный уровень прогноза. В результате возможность прогнозирования при небольшом наборе признаков, включенных в шкалу SCORE, у конкретного пациента в реальной клинической ситуации может быть относительно невысокой. Несмотря на ценность глобального скрининга, как первого и главного шага в оценке риска ССЗ, установлено, что многие лица, перенесшие осложнения ССЗ, имеют один или менее традиционных ФР [13]. Как показывают результаты исследования MONICA, известные, хорошо изученные ФР атеросклероза, распространенность которых составляет у женщин 15 % и 40 % у муж-

чин, не могут полностью объяснить развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [14].

Эти недостатки во многом учтены в обновленных Рекомендациях по профилактике ССЗ в клинической практике Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2021 года [15]. Оценка индивидуального СС риска остается краеугольным камнем профилактической кардиологии. В новых Рекомендациях ЕОК ФР подвергаются коррекции поэтапно для достижения конечных целей лечения у практически здоровых людей и у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, сахарным диабетом. Рекомендована оценка 10-летнего жизнеугрожающего и нефатального риска ССЗ у практически здоровых людей не старше 70 лет без установленных заболеваний по шкале SCORE-2, а у лиц старше 70 лет — по шкале SCORE-2OP. Индивидуальное определение рисков и пошаговый подход к лечению более сложный, чем в предыдущей версии руководства, он отражает разнообразие характеристик пациентов, ежедневно встречающихся в клинической практике.

Интенсивно продолжается поиск других причин ССЗ атеротромботической и атеросклеротической природы. Для улучшения результатов прогнозирования ССЗ изучается возможность использования дополнительных критериев, так называемых новых ФР. В качестве возможных причин, повышающих риск развития ССЗ и ССО, рассматриваются прежде всего метаболические ФР ССЗ: повышенное образование конечных продуктов гликации, нарушения минерального обмена костной ткани, состояние функции щитовидной железы и др. Интенсивно изучаются маркеры повышения или снижения риска ССО — низкая приверженность к терапии, психосоциальные факторы, климатические влияния и др. [16–19]. По-прежнему признается актуальным выделение часто встречающихся, патогенетически взаимосвязанных ФР с учетом суммирования и потенцирования их эффекта. Обращено внимание на обеспечение объективной оценки результатов соответствующих исследований, оптимальных сроков их выполнения и внедрения в клиническую практику, что характеризует позиции трансляционной медицины [20, 21].

Наряду с нарушениями липидного профиля и углеводного обмена, оцениваемыми как доказанные «классические» ФР ССЗ, все большее внимание уделяется изучению промежуточных стадий изменений метаболических параметров, усиливающих процессы атерогенеза и атеротромбоза. К их числу относят накопление конечных продуктов гликации (КПГ). В настоящее время активно изучается вопрос участия гликации (гликирования, гликозили-

рования) белков в процессах развития атеросклероза. Под гликацией подразумевается способность глюкозы создавать с аминокетонами различных белков особые соединения, которые служат исходным материалом для образования веществ, названных КПГ. Они необратимы в химических реакциях и могут запускать множество аномальных процессов в клетках и тканях, приводящих к морфофункциональным изменениям сосудистой стенки: дисфункции эндотелия, снижению эластичности и др., способствующим развитию атеросклероза [22, 23]. Значимость гликации очевидна при состояниях, сопровождающихся повышением уровня глюкозы крови — СД, метаболическом синдроме. Для оценки прогноза и тяжести заболевания кардиологических больных определение КПГ представляется достаточно перспективным. Однако до настоящего времени исследования в данном направлении единичны, и выполнены они на немногочисленных группах пациентов. Кроме того, они рассматриваются как избыточно финансово затратные.

Одним из наиболее распространенных, но все еще недостаточно изученных факторов, способствующих развитию множественных гемодинамических и метаболических расстройств, приводящих к ССЗ, является инсулинорезистентность (ИР). Она характеризуется снижением действия инсулина в тканях, чувствительных к нему (печени, мышечной, жировой), вследствие чего уменьшается биологический ответ на физиологическую концентрацию инсулина [24]. Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину сопровождается гипергликемией, приводящей к усилению секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, и в конечном счете к компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ).

Важнейшим фактором, снижающим чувствительность тканей к инсулину, является избыточная масса тела — ожирение. Механизмы развития ИР-ГИ и развитие сердечно-сосудистых расстройств при нем наиболее изучены при ожирении андроида типа — «метаболическом синдроме» [25].

В настоящее время широко обсуждается роль ИР-ГИ в развитии АГ. Эугликемический гиперинсулинемический «клэмп» тест позволил впервые документально подтвердить у больных эссенциальной гипертензией нарушение тканевой чувствительности к инсулину [26]. При этом установлено, что, несмотря на нормальную толерантность к глюкозе, ИР-ГИ определяется у пациентов с АГ как с избыточной, так и нормальной массой тела. Согласно приведенным данным, частота регистрации ИР-ГИ у исследуемых больных с АГ и нормальной массой тела достигает 35 % [27].

Причинно-следственные соотношения АГ и ИР-ГИ могут быть и обратными, когда ИР-ГИ отводится основополагающая роль в формировании АГ, которая зачастую оказывается ее первым клиническим проявлением.

Помимо АГ, ИР-ГИ способствует развитию комплекса метаболических расстройств — нарушений углеводного, липидного, пуринового и других видов обмена. Установлено, что синдром ИР-ГИ является одним из основных факторов, ведущих к развитию СД 2 типа, особенно у лиц с наследственной предрасположенностью. ИР-ГИ закономерно ведет к развитию атерогенных дислипидемий, в частности, к гипертриглицеридемии, повышению концентрации холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижению холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Таким образом, синдром ИР-ГИ играет существенную роль в патогенезе дислипидемий, которые являются доказанными факторами риска ИБС и других атеросклеротических заболеваний.

Помимо описанных влияний на клеточные механизмы нарушений липидного обмена, инсулин способен ускорять формирование атеросклеротической бляшки (АБ) на тканевом уровне. Под влиянием инсулина находятся все компоненты АБ: липидные массы, коллаген, макрофаги и пролиферирующие сосудистые гладкомышечные клетки. Способствуя образованию АБ, инсулин в то же время препятствует ее обратному развитию.

К «проатерогенным» воздействиям инсулина относят и его влияние на коагулологические свойства крови: развитие гиперфибриногенемии, повышение активности ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа [28]. Таким образом, ИР-ГИ — это важнейший фактор, усиливающий атерогенные влияния на сосудистую стенку на клеточном и тканевом уровне, обладающий прокоагуляционным эффектом.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что ИР-ГИ — это синдром, составляющий патофизиологическую основу серии последующих метаболических и гемодинамических нарушений, которые могут играть существенную роль в патогенезе ССЗ. Вне зависимости от сопутствующего ожирения, ИР-ГИ можно рассматривать как самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистых расстройств, так как развитие этого симптомокомплекса приводит к усугублению гипертензивных влияний, прогрессированию структурно-функциональных изменений миокарда и артериальных сосудов и в целом атерогенных расстройств.

Общепризнано, что АГ и ИБС — заболевания с многофакторной этиологией, при которых воз-

действие имеющихся ФР у конкретного человека не просто суммируется, но умножается. Поэтому мероприятия по профилактике ССЗ должны быть направлены не на отдельные факторы, а на их совокупность, определяющую степень риска возникновения болезни. Это положение является одним из основных принципов современной стратегии первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистой патологии [15, 29]. Многочисленность как доказанных, так и предполагаемых ФР в рамках синдрома ИР-ГИ позволяет отнести имеющих его лиц к группе высокого абсолютного риска развития ССЗ, которые подлежат наиболее агрессивному профилактическому и лечебному воздействию с целью достижения и поддержания у них целевых уровней модифицируемых ФР.

В 1976 году D. E. L. Wilcken и B. Wilcken впервые обнаружили, что у пациентов, страдающих ИБС, часто встречаются нарушения обмена гомоцистеина (ГЦ) — гипергомоцистеинемия (ГГЦ) [30]. Наиболее достоверные доказательства связи между ГГЦ и развитием ССЗ получены при проведении таких крупномасштабных исследований, как Physician Health Study, British United Provident Study и British Regional Heart Study. Так, в European Collaborative Study продемонстрировано, что повышенный уровень ГЦ является независимым ФР атеросклероза, развития ИБС и тромбозов [31]. Хотя ГГЦ при ССЗ изучается уже почти 50 лет, интерес к нему не ослабевает и поддерживается все новыми открытиями.

ГЦ — серосодержащая аминокислота со свободной сульфгидрильной группой, являющаяся промежуточным продуктом обмена аминокислот метионина и цистеина. Единственным источником поступления ГЦ в организм является метионин, содержащийся в продуктах животного происхождения. Особое значение в развитии ГГЦ отводится дефициту витаминов B₆, B₁₂ и фолиевой кислоты, поскольку она сочетается со снижением активности ферментов, участвующих в метаболизме ГЦ, и, соответственно, с повышением его уровня в плазме крови [32]. При нормальном содержании фолатов и цианкобаламина в крови — наличии в рационе питания продуктов, являющихся важнейшими источниками фолатов, концентрация ГЦ в крови поддерживается на нормальном уровне.

На уровень ГЦ плазмы крови влияют также образ жизни, наличие сопутствующих заболеваний, прием лекарственных препаратов [33, 34]. Отмечено значительное различие в содержании ГЦ в крови у курящих и некурящих. При приеме умеренных доз алкоголя наблюдается снижение концентрации ГЦ плазмы крови, тогда как прием крепких спирт-

ных напитков в больших количествах способствует развитию ГГЦ. Потребление большого количества кофе является одним из мощных факторов, способствующих повышению уровня ГЦ в крови. У лиц, выпивающих более 6 чашек кофе в день, уровень ГЦ на 2–3 мкмоль/л выше, чем у не пьющих кофе [35]. Наблюдается увеличение ГЦ в крови при ряде заболеваний, например, при СД, что связывается с гипергликемией, которая способствует потере организмом витаминов группы В [36]. ГГЦ развивается при поражениях почек, в связи со снижением активности почечных фракций ферментов, участвующих в метаболизме ГЦ. У пациентов с хронической почечной недостаточностью повышенная смертность от ССЗ также может быть ассоциирована со снижением экскреции ГЦ, увеличением экскреции фолатов и развивающейся ГГЦ [37]. Способствовать ГГЦ могут и некоторые лекарственные препараты, влияющие на обмен ГЦ (метотрексат, как антагонист фолиевой кислоты, метилпреднизолон, снижающий содержание витамина В₁₂ в плазме крови, эстрогенсодержащие контрацептивы, противосудорожные препараты) [33, 38]. ГГЦ приводит к развитию цереброваскулярных расстройств, оказывая нейротоксическое действие. ГЦ является частичным агонистом рецепторов глицина, и при таких состояниях, как инсульт и травма мозга, когда концентрация глицина возрастает, даже незначительные повышения его концентрации начинают оказывать выраженное токсическое действие [39]. Токсичным для нервной ткани является и действие свободных радикалов, образующихся при повышении концентрации ГЦ. В настоящее время разработана шкала зависимости риска развития цереброваскулярных расстройств от концентрации ГЦ: при концентрации ГЦ в плазме крови ≥ 20 мкмоль/л их риск в 10 раз больше по сравнению с людьми, у которых величина этого показателя не превышает 9,0 мкмоль/л. Это явилось основанием признания ГГЦ независимым ФР развития цереброваскулярных нарушений.

Механизмы патологического воздействия ГЦ до сих пор остаются предметом исследований. К настоящему времени установлена связь между ГГЦ и тромбозами, как артериальными (включая тромбозы коронарных и церебральных сосудов), так и венозными и тромбозом легочной артерии [40]. Тромбогенные свойства избыточного уровня ГЦ, прежде всего, связываются с его угнетающим действием на естественные биологические антикоагулянты, выделяемые сосудистой стенкой, — тромбомодулин, анитромбин III, гепарин, простагландин [41, 42]. До сих пор отсутствует единое мнение о действии ГЦ на атерогенез, способствует

он развитию атеросклероза или является его следствием. В то же время выдвигаются убедительные доказательства для создания гомоцистеиновой теории патогенеза атеросклероза [41], выделения его отдельной строкой в классификации тромбофилий [43]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что продукты аутоокисления гомоцистеина, протекающего с образованием активных форм кислорода, индуцируют формирование АБ путем повреждения эндотелия, нарушения целостности сосудистой стенки и стимулирования пролиферации гладкомышечных клеток меди [44, 45]. Полученные данные демонстрируют неблагоприятное влияние ГГЦ на механизмы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, обмена липидов, коагуляционного каскада. Специфическое участие ГЦ в развитии атеросклероза обусловлено и тем, что он является сильным мутагеном для гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к их усиленной пролиферации [46]. Повреждение и пролиферация гладкомышечных клеток сосудов вызывает их констрикцию и нарушает антикоагуляционные свойства эндотелиальных клеток.

Перечисленные влияния ГЦ на систему коагуляции крови, изменения сосудистой стенки, по-видимому, и обуславливают большую частоту ССЗ на фоне высокого уровня ГЦ в плазме крови. Однако при всем этом нельзя игнорировать результаты выполненного недавно метаанализа, согласно которым ГЦ может быть не столь опасным для СС системы, а ГГЦ — всего лишь признак нездорового образа жизни [47]. После публикации указанного метаанализа было проведено более 40 различных исследований. По данным J. Blacher и соавторов (2002 г.), ГГЦ является независимым маркером высокой смертности от ССЗ наряду с повышенными уровнями АД и С-реактивного белка [48]. Сама ГГЦ, согласно ряду исследований, ассоциирована с высоким риском АГ [42]. Одним из биохимических механизмов ГЦ является угнетение натрий-калиевой АТФ-синтетазы в мембране гладкомышечных клеток сосудов, что вызывает их вазоконстрикцию. Возникает порочный круг, лежащий в основе патогенеза АГ и ассоциированных с ней коронарных осложнений. Сообщается, что ГГЦ независимо увеличивала риск фибрилляции предсердий в 6,4 раза, даже с учетом возраста, пола и сопутствующей патологии [49]. Установлено, что минимальное повышение ГГЦ на 5 мкмоль/л, как и гиперхолестеринемия на 0,5 мкмоль/л, увеличивают риск инфаркта миокарда на 33 % и частоту атеросклеротического поражения магистральных артерий и венозных тромбозов в 1,6–1,8 раза. Пониженный же уровень ГЦ способствует сниже-

нию риска развития не только тяжелых инфарктов миокарда, инсультов и венозных тромбозов, но и частоты стенокардии у пациентов с ИБС [50, 51]. Признаются необходимыми дальнейшие исследования для подтверждения собственной прогностической значимости ГЦ на развитие ИБС, независимо от других доказанных ФР.

В связи с большим значением коррекции ГЦ для предотвращения тяжелых осложнений атеросклероза различных локализаций и улучшения прогноза ССЗ проведены многочисленные клинические исследования терапии ГЦ повышенными дозами фолиевой кислоты, пиридоксина и кобаламина. В отдельных исследованиях продемонстрирована эффективность применения фолиевой кислоты как в чистом виде, так и в комбинации с другими витаминами группы В для профилактики и лечения ССЗ [32, 34].

Однако метаанализ рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) показал в целом незначительное снижение риска ССЗ при приеме фолиевой кислоты (примерно на 4 %) и снижение риска инсульта на 10 %. Большее преимущество наблюдалось среди участников с более низким уровнем фолиевой кислоты в плазме и без ранее существовавших ССЗ, а также с более выраженным снижением уровня гомоцистеина [52, 53]. В обновленном метаанализе РКИ, проводимом с той же целью, установлено, что прием фолиевой кислоты не был связан с каким-либо значительным изменением риска ССЗ (ОР 0,98; P = 0,36), при этом была отмечена тенденция к снижению риска инсультов (ОР 0,93; P = 0,05) [54]. Таким образом, приведенные данные РКИ свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований относительно эффективности терапевтического гомоцистеина в снижении СС риска.

Полученные на сегодняшний день данные о новых факторах риска ССЗ подтверждают необходимость усилий для популяризации среди широких слоев населения здорового образа жизни с отказом от курения, ограничением употребления алкоголя, соблюдением диетических рекомендаций, оптимальной физической активностью, которые значительно усиливают и порой замещают необходимость медикаментозной терапии.

Заключение

Риск возникновения ССЗ увеличивается под воздействием огромного числа различных генетических, анатомо-физиологических, биохимических, психоэмоциональных факторов. Среди метаболических причин внимание исследователей по-прежнему привлекают ИР и ГЦ, поскольку

они суммируют и своеобразно интегрируют «классические» ФР атеросклероза и атеротромбоза. Повышенные значения этих показателей являются референтными величинами в диагностике многих заболеваний сердца и сосудов и, таким образом, признаны новыми факторами риска ССЗ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs)
[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (17 May 2017).
2. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385(9963):117–171. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
3. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1961 Jul; 55:33-50. DOI: 10.7326/0003-4819-55-1-33.
4. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol*. 1976 Jul; 38(1):46–51. DOI: 10.1016/0002-9149(76)90061-8.
5. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med*. 2007; 356(23):2388–2398. DOI: 10.1056/NEJMsa053935.
6. Collins M, Mason H, O’Flaherty M, et al. An economic evaluation of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in England: a policy modeling study. *Value Health*. 2014; 17(5):517–524. DOI: 10.1016/j.jval.2014.03.1722.
7. Jousilahti P, Laatikainen T, Peltonen M, et al. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study. *BMJ*. 2016; 352:i721. DOI: 10.1136/bmj.i721.
8. Mattar A, Carlston D, Sariol G, et al. The prevalence of obesity documentation in Primary Care Electronic Medical Records. Are we acknowledging the problem? *Appl Clin Inform*. 2017; 8(1):67–79. DOI: 10.4338/ACI-2016-07-RA-0115.
9. Boytsov SA, Oganov RG. From preventive cardiology to non-communicable disease prevention in

Russia. Russian Journal of Cardiology. 2013; (4):6–13. In Russian [Бойцов С.А., Оганов Р.Г. От профилактической кардиологии к профилактике неинфекционных заболеваний в России. Российский кардиологический журнал. 2013; (4):6–13]. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-4-6-13.

10. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VO, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. the results of ECVD-RF 2014; 13(6): 4–11. In Russian [Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.О. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012–2013 гг. результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13(6): 4–11]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.

11. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). Profilakticheskaya Meditsina. 2016; 19(1):15–23. In Russian [Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2016; 19(1):15–23]. DOI: 10.17116/profmed201619115-23.

12. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Diabetes mellitus. 2016; 19(2):104–112. In Russian [Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 19(2):104–112]. DOI: 10.14341/DM2004116-17.

13. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. JAMA. 2003; 290(7):898–904. DOI: 10.1001/jama.290.7.898.

14. Hense HW; MONICA Study. Epidemiology of arterial hypertension and implications for its prevention. 10-year results of the MONICA Study Augsburg. Dtsch Med Wochenschr. 2000; 125(46):1397–1402. In German [Hense HW; MONICA Study. Epidemiologie der arteriellen Hypertonie und Implikationen für die Prävention. 10-Jahres-Ergebnisse der MONICA-Studie Augsburg. 125(46):1397–1402]. DOI: 10.1055/s-2000-8316.

15. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021; 42(34):3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.

16. Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, et al. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. Heart. 2010; 96(24):1985–1989. DOI: 10.1136/hrt.2010.210740.

17. Smirnova MD, Barinova IV, Fofanova TV, et al. What “new” factors should be considered when assessing cardiovascular risk? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018; 17(6):77–85. In Russian [Смирнова М.Д., Баринова И.В., Фофанова Т.В. и др. Какие «новые» факторы целесообразно учитывать при оценке сердечно-сосудистого риска? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 17(6):77–85]. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-6-77-85.

18. Rodionov AV. High Blood Pressure Variability is an Additional Cardiovascular Risk Factor. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020; 16(1):94–98. In Russian [Родионов А.В. Высокая вариабельность артериального давления — дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020; 16(1):94–98]. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-02-02.

19. Boussousou M, Boussousou N, Merész G, et al. Atmospheric fronts as minor cardiovascular risk factors, a new approach to preventive cardiology. J Cardiol. 2020; 75(2):196–202. DOI: 10.1016/j.jcc.2019.07.009.

20. Shlyakhto EV. Translational research as a model of progress in current medical science. Translational Medicine. 2014; (1):5–18. In Russian [Шляхто Е.В. Трансляционные исследования как модель развития современной медицинской науки. Трансляционная медицина. 2014; (1):5–18]. DOI: 10.18705/2311-4495-2014-0-1-13-22.

21. Shlyakhto EV. Translational research as a model for the development of modern medical science and education. “Translational Medicine.” Ed. by Shlyakhto EV. 2nd edition. SPb; 2015: 3–33. In Russian [Шляхто Е.В. Трансляционные исследования как модель развития современной медицинской науки и образования. СПб: Трансляционная медицина. Ред. Е. В. Шляхто. 2-е издание. СПб; 2015: 3–33].

22. Titov VI, Khokhlova NV, Shiryayeva YuK, et al. Glucose, glycotoxins and protein glycation products: a role in pathogenesis. Clinical medicine. 2013; 3:15–24. In Russian [Титов В.И., Хохлова Н.В., Ширяева Ю.К. и др. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования протеинов: роль в патогенезе. Клиническая медицина. 2013; 3:15–24].

23. Monnier VM. Nonenzymatic glycosylation, the Maillard reaction and the aging process. J Gerontol. 1990; 45(4):B105–B111. DOI: 10.1093/geronj/45.4.b105.

24. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance—mechanisms, syndromes, and implications. N Engl J Med. 1991; 325(13):938–948. DOI: 10.1056/NEJM199109263251307.

25. Almazov VA, Blagosklonnaya YV, Shlyakhto EV, et al. Insulin resistance syndrome. Arterial hypertension. 1997; 3:7–17. In Russian [Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В. и др. Синдром инсулинорезистентности. Артериальная гипертензия. 1997; 3:7–17].

26. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and

- resistance. *Am J Physiol.* 1979; 237(3):E214–E223. DOI: 10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214.
27. Sokolova LA, Ievskaia EV. Insulin resistance as risk factor of cardiovascular diseases. *Translational Medicine.* 2015; (6):32–38. In Russian [Соколова Л.А., Иевская Е.В. Инсулинорезистентность как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Трансляционная медицина. 2015; (6):32–38]. DOI: 10.18705/2311-4495-2015-0-6-32-38.
28. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013; 15(1):14–33. DOI: 10.1111/jch.12049.
29. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2018; (6):7–122. In Russian [Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; (6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
30. Wilcken DE, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest.* 1976; 57(4):1079–1082. DOI: 10.1172/JCI108350.
31. Walker M, Whincup PH, Shaper AG. The British Regional Heart Study 1975–2004. *Int J Epidemiol.* 2004; 33(6):1185–1192. DOI: 10.1093/ije/dyh295.
32. Tapilskaya NI, Gaidukov SN. Folate deficiency elimination: basic strategy homocysteine dependent correction of endothelial dysfunction. *Gynecology.* 2013; 15(3):70–74. In Russian [Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н. Устранение дефицита фолатов — основная стратегия коррекции гомоцистеинзависимой эндотелиальной дисфункции. Гинекология. 2013; 15(3):70–74].
33. Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JM, et al. Effects of sex steroids on plasma total homocysteine levels: a study in transsexual males and females. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(2):550–553. DOI: 10.1210/jcem.83.2.4574.
34. Kostyuchenko GI. Hyperhomocysteinemia: clinical significance, age characteristics, diagnosis, correction. *Clinical gerontology.* 2007; 4:32–40. In Russian [Костюченко Г.И. Гипергомоцистеинемия: клиническое значение, возрастные особенности, диагностика, коррекция. Клиническая геронтология. 2007; 4:32–40].
35. Grubben MJ, Boers GH, Blom HJ, et al. Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(2):480–484. DOI: 10.1093/ajcn/71.2.480.
36. Denisova AG, Kulutsina ER, Druzhinina TA. Hyperhomocysteinemia is an independent predictor of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medical alphabet.* 2016; 19(282):54–55. In Russian [Денисова А.Г., Кулюцина Е.Р., Дружинина Т.А. Гипергомоцистеинемия — независимый предиктор сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа. Медицинский алфавит. 2016; 19(282):54–55].
37. Dobronravov VA, Zhloba AA, Golubev RV. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular diseases in patients on maintaining dialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2003; 7(1):13–19. In Russian [Добронравов В.А., Жлоба А.А., Голубев Р.В. Гипергомоцистеинемия и сердечно-сосудистые заболевания у больных на хроническом диализе. Нефрология. 2003; 7(1):13–19]. DOI: 10.24884/1561-6274-2003-7-1-13-19.
38. Merki-Feld GS, Imthurn B, Keller PJ. Effects of two oral contraceptives on plasma levels of nitric oxide, homocysteine, and lipid metabolism. *Metabolism.* 2002; 51(9):1216–1221. DOI: 10.1053/meta.2002.34038.
39. Al Mutairi F. Hyperhomocysteinemia: Clinical Insights. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2020; 12:1179573520962230. DOI: 10.1177/1179573520962230.
40. Barkagan ZS, Kostyuchenko GI, Kotovshchikov EF. Hyperhomocysteinemia as an independent risk factor for damage and thrombosis of blood vessels. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya=Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2002; 1: 65–71. In Russian [Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщиков Е.Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2002; 1: 65–71].
41. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med.* 1991; 324(17):1149–1155. DOI: 10.1056/NEJM199104253241701.
42. Baranova YI, Bolshakova OO. Clinical value of homocysteinemia (a review of literature). “Arterial’naya Gipertenziya”= Arterial Hypertension. 2004; 10(1):12–15. In Russian [Баранова Е.И., Большакова О.О. Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы). Артериальная гипертензия. 2004; 10(1):12–15]. DOI: 10.18705/1607-419X-2004-10-1-12-15.
43. Coppola A, Davi G, De Stefano V, et al. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2000; 26(3):243–254. DOI: 10.1055/s-2000-8469.
44. Vasina LV, Petrishchev NN, Vlasov TD. Markers of endothelial dysfunction. Regional blood circulation and microcirculation. 2017; 16(1):4–15. In Russian [Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017; 16(1):4–15]. DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
45. Pushpakumar S, Kundu S, Sen U. Endothelial dysfunction: the link between homocysteine and hydrogen sulfide. *Curr Med Chem.* 2014; 21(32):3662–3672. DOI: 10.2174/0929867321666140706142335.
46. Medvedev DV, Zvyagina VI. Molecular mechanisms of homocysteine’s toxic action. *Russian Cardiology Bulletin.* 2017; 12(1):52–57. In Russian [Мед-

ведев Д.В., Звягина В.И. Молекулярные механизмы токсического действия гомоцистеина. Кардиологический вестник. 2017; 12(1):52–57].

47. Clarke R, Bennett DA, Parish S, et al. Homocysteine and coronary heart disease: meta-analysis of MTHFR case-control studies, avoiding publication bias. *PLoS Med.* 2012; 9(2):e1001177. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001177.

48. Blacher J, Benetos A, Kirzin JM, et al. Relation of plasma total homocysteine to cardiovascular mortality in a French population. *Am J Cardiol.* 2002; 90(6):591–595. DOI: 10.1016/s0002-9149(02)02561-4.

49. Vertkin AL, Topolyansky AV. The problem of hyperhomocysteinemia in cardiac patients. *Pharmateka.* 2007; 15(149): 10–14. In Russian [Верткин А.Л., Тополянский А.В. Проблема гипергомоцистеинемии у кардиологических больных. *Фарматека.* 2007; 15(149):10–14].

50. Sultanova OE, Chernysheva EN, Kokhanov AV, et al. Evolution of the trend of homocysteine research in cardiac practice. *Modern problems of science and education.* 2020: 4. In Russian [Султанова О.Э., Чернышева Е.Н., Коханов А.В. и др. Эволюция тренда исследований гомоцистеина в кардиологической практике. *Современные проблемы науки и образования.* 2020: 4]. DOI: 10.17513/spno.29937.

51. Collaboration HLT. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration.* *BMJ.* 1998; 316(7135):894–898.

52. Li Y, Huang T, Zheng Y, et al. Folic Acid Supplementation and the Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(8):e003768. DOI: 10.1161/JAHA.116.003768.

53. Schwingshackl L, Boeing H, Stelmach-Mardas M, et al. Dietary Supplements and Risk of Cause-Specific Death, Cardiovascular Disease, and Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Primary Prevention Trials. *Adv Nutr.* 2017; 8(1):27–39. DOI: 10.3945/an.116.013516.

54. Yang HT, Lee M, Hong KS, et al. Efficacy of folic acid supplementation in cardiovascular disease prevention: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med.* 2012; 23(8):745–754. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.07.004.

Информация об авторах:

Соколова Людмила Андреевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Горлова Ирина Александровна, к.м.н., научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Омельченко Марина Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бондаренко Борис Борисович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Lyudmila A. Sokolova, D.M.Sc., Professor, Leader Researcher, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Irina A. Gorlova, MD, Research Associate, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Marina Yu. Omelchenko, MD, Research Associate, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Boris B. Bondarenko, D.M.Sc., Chief Researcher, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre.