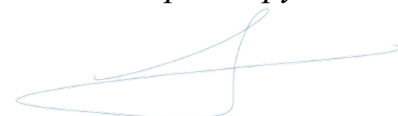


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Камолов Имомали Хамдамович

**Коронарный атеросклероз и клиническое течение ИБС у сибсов мужского
пола**

3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Семитко Сергей Петрович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Современное состояние проблемы сердечно-сосудистых заболеваний в мире и в Российской Федерации.....	12
1.2. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	13
1.3. Наследственные факторы и их роль в ишемической болезни сердца.....	18
1.4. Исследования генетики ИБС и наследственных закономерностей коронарного атеросклероза.....	19
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	25
2.1. Поиск и отбор пациентов.....	25
2.2. Методы исследования.....	26
2.3. Ангиографический анализ коронарного русла сибсов	27
2.4. Статистическая обработка результатов.....	28
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
3.1. Факторы риска и клиническое течение ИБС у сибсов мужского пола.....	30
3.2. Индексы анатомической и атеросклеротической идентичностей коронарных артерий у родных братьев.....	35
3.3. Идентичность локализации атеросклеротического поражения коронарного русла у сибсов мужского пола.....	38
3.4. Оценка тяжести поражений коронарных артерий у сибсов мужского пола.....	43
3.5. Оценка идентичности характеристик атеросклеротического поражения коронарных артерий у родных братьев.....	52
3.6. Согласие поражений периферических артерий у родных братьев.....	55
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	58
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	61
ВЫВОДЫ	62
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	63

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.....	64
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	68
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	71

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются наиболее актуальной проблемой здравоохранения в большинстве стран мира, в том числе и в России, несмотря на существенный прогресс последних десятилетий в сфере диагностики и лечения кардиоваскулярной патологии [1,2,3]. ССЗ начинают развиваться задолго до появления первых клинических симптомов, их развитие тесно ассоциировано с особенностями образа жизни и связанных с ним факторов риска, которые, взаимодействуя с наследственной предрасположенностью, способны ускорять развитие заболеваний, и приводить к преждевременной смертности [4,5,6,7,8]. Семейные и близнецовые исследования многократно подтверждают роль наследственности при ишемической болезни сердца (ИБС), особенно у родственников первой степени родства [9,10,11,12,13]. Несмотря на обширные молекулярно-генетические исследования, ИБС не связана с конкретным единичным геном, что в значительной степени объясняется сложной картиной заболевания, предполагающей различные механизмы развития атеросклероза коронарных артерий [14]. Более детальная клинико-ангиографическая характеристика родственников первой степени родства может дать дополнительную дискриминацию фенотипа заболевания и, таким образом, сузить гетерогенность развития ИБС [15].

Степень разработанности темы исследования

В ряде научных работ сообщается, что наследственная предрасположенность к ССЗ по линии родных братьев (сибсов) – т.н. «горизонтальная» наследственная отягощенность – значительно превышает риск так называемой «вертикальной» отягощенности (по линии родители – дети) ввиду большей генотипической однородности одного поколения братьев и сестер в

отличии от вариативности различных поколений родителей и детей [16]. Генетическая предрасположенность в случае горизонтального наследования (между братьями и сестрами от общих родителей) в большинстве случаев усиливается сочетанием сходных условий проживания, питания и прочих факторов окружающей среды [9,10], что не является правилом для родителей и детей, условия жизни и набор внешних условий которых, как правило, значительно отличаются.

Если сам факт генетической предрасположенности к развитию ССЗ у близких родственников не вызывает сомнений, то более детальные особенности развития патологического процесса у братьев и сестер, как оказалось, остаются за пределами исследовательского интереса. Известно, например, что пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС), имеющие отягощенный семейный анамнез по ССЗ, имеют более высокий риск развития тяжелого многососудистого поражения коронарных артерий по сравнению с пациентами, не имеющими данной предрасположенности [17]. При этом, крайне важным и изученным недостаточно полно являются вопросы наличия схожести анатомии и степени идентичности поражения венечных артерий у пациентов с горизонтальной наследственной отягощенностью.

Такие методы визуализации коронарного русла как селективная коронарография и мультиспиральная компьютерная коронарография (МСКТ КАГ) являются «золотым стандартом» оценки анатомии и патологии коронарных артерий, что может быть использовано для оценки общих особенностей наследования анатомии коронарных артерий и проявлений коронарного атеросклероза у ближайших родственников – сибсов мужского пола. На сегодняшний день имеются немногочисленные работы, посвященные изучению наследственных аспектов поражения коронарных артерий у монозиготных или дизиготных близнецов [18,19,20,21]. Исследований, посвященных изучению особенностей горизонтального наследования коронарной архитектоники и коронарного атеросклероза у братьев разного возраста от общих родителей в медицинских базах данных обнаружить не удалось.

Цель и задачи исследования

Цель исследования - изучение идентичности коронарной анатомии, локализации и характера коронарного атеросклероза и клинического течения ИБС у сибсов мужского пола

Задачи исследования:

1. Изучить и сопоставить факторы риска ИБС у сибсов мужского пола
2. Изучить степень анатомической идентичности коронарных артерий у сибсов мужского пола
3. Изучить и сопоставить локализацию и характер атеросклеротического поражения коронарного русла у сибсов мужского пола
4. Изучить и сопоставить особенности клинического течения ИБС у сибсов мужского пола

Научная новизна

Получены достоверные данные о распространенности факторов риска ИБС у сибсов мужского пола с отягощенным наследственным анамнезом. Разработаны оригинальные методики определения анатомической (АнИ) и атеросклеротической идентичности (АтИ). Для количественной оценки степени АнИ и АтИ сибсов были введены индексы анатомической (ИАнИ) и атеросклеротической идентичности (ИАтИ). Определено, что значение наследственного детерминирования для различных анатомических участков коронарных артерий не одинаковая. В частности, среди сибсов выше анатомическая повторяемость для ствола левой коронарной артерии, как и для проксимальных сегментов основных стволов коронарных ветвей. Данные исследования позволили обнаружить у родных братьев достоверно более высокий шанс многососудистого характера поражения коронарных артерий по сравнению с пациентами мужского пола без отягощенного семейного анамнеза. По данным исследования при наличии документированного атеросклеротического поражения коронарных артерий у старшего брата

клинические проявления коронарной болезни у младшего брата носят более злокачественный характер.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования актуальны для клиницистов, лечащих пациентов с генетической предрасположенностью к ИБС. Полученные данные позволяют рекомендовать усилить клиническую работу по раннему скринингу и внедрению углубленного контроля факторов риска ИБС в группе пациентов сибсов мужского пола. Профилактику факторов риска ИБС у сибсов с горизонтальной наследственной отягощенностью необходимо проводить непрерывно с формированием устойчивых навыков здорового образа жизни. В группе сибсов мужского пола с горизонтальной наследственной отягощенностью по ИБС рекомендована оценка полигенной шкалы риска, что позволит определить предрасположенность пациентов к ИБС задолго до появления первых клинических симптомов.

Методология и методы исследования

В качестве методологической базы диссертации использованы научные работы отечественных и зарубежных авторов. Представленное исследование основано на ретроспективном анализе историй болезни и коронарограмм сибсов мужского пола. Для оценки коронарного русла в каждой паре пациентов производился подсчет количества анатомически сходных сегментов и количество сегментов, имеющих идентичное атеросклеротическое поражение. Полученные данные обработаны современными статистическими методами, включая показатель каппа Коэна (κ) для оценки согласия между локализациями поражений коронарных артерий у пар братьев.

Личный вклад автора

Автору принадлежит основная роль в выполнении всех этапов работы, таких как: оценка степени разработанности темы, планирование исследования, постановка цели и задач, разработка дизайна, создание электронной базы данных с клинико-анамнестическими и ангиографическими характеристиками сибсов мужского пола, статистическая обработка материала, оценка результатов работы и подготовка научных публикаций, внедрение полученных разработок в клиническую и образовательную практику. Таким образом, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Горизонтальная наследственная отягощенность по ССЗ является независимым и значимым фактором риска ИБС в группе сибсов мужского пола
2. У родных братьев средние индексы анатомической идентичности достоверно выше по сравнению с контрольными неродственными парами (Me: 0,92 (0,88-0,96) и 0,84 (0,8-0,88), $p < 0,001$).
3. У родных братьев средние индексы атеросклеротической идентичности достоверно выше по сравнению с контрольными неродственными парами (Me: 0,88 (0,88-0,92) и 0,8 (0,72-0,86), $p < 0,001$).
4. Максимально высокая вероятность идентичного поражения в родственных парах (сибсов) отмечается в стволе ЛКА и в проксимальных сегментах ПМЖВ и ПКА
5. У родных братьев достоверно более высокий шанс многососудистого характера поражения коронарных артерий по сравнению с пациентами мужского пола без отягощенного семейного анамнеза

6. При наличии документированного атеросклеротического поражения коронарных артерий у старшего брата клинические проявления коронарной болезни у младшего брата носят более злокачественный характер

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия, результаты работы соответствуют пункту 4 (заболевания коронарных артерий) области исследования специальности.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена репрезентативностью и достаточным объемом выборки, применением современных общепризнанных методов статистического анализа. При статистической обработке результатов использовалась программа SPSS Statistics 26.0. Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Для оценки согласия между локализациями поражений коронарных артерий у пар братьев рассчитывался показатель каппа Коэна (κ). Для настоящего исследования была разработана модель бинарной логистической регрессии с целью анализа связи между наличием семейной предрасположенности и поражением двух, трех и более сосудов по сравнению с однососудистым поражением коронарного русла. Была проведена корректировка с учетом возраста, уровня общего холестерина, наличия артериальной гипертензии, табакокурения, диабета, индекса массы тела.

Основные положения диссертации обсуждены на объединенной научной конференции кафедры интервенционной кардиоангиологии ИПО Сеченовского Университета. Материалы исследования доложены на заседаниях форума молодых кардиологов Российского кардиологического общества, VIII Российской школы

молодых специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Первом Российско-Турецком саммите по интервенционной кардиоангиологии, XXV Московском международном конгрессе по рентгенэндоваскулярной хирургии, VII съезде Российского научного общества интервенционных кардиоангиологов.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 2 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus, 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций), получено 1 свидетельство о регистрации базы данных.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты проведенного исследования используются в клинической практике Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и внедрены в учебный процесс кафедры интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 86 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования,

результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, клинических примеров, списка литературы, включающего в себя 145 источников (24 отечественных, 121 зарубежных) и списка иллюстративного материала, включающего в себя 21 таблицу и 7 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современное состояние проблемы сердечно-сосудистых заболеваний в мире и в Российской Федерации

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в первую очередь ишемическая болезнь сердца (ИБС) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), являются основной причиной смертности и инвалидности во всем мире [1,2,3]. Стандартизированные показатели смертности (СПС) от ССЗ продолжает расти на протяжении последних десятилетий практически во всех странах мира, кроме некоторых экономически развитых стран, в которых на первое место вышли онкологические заболевания [22,23].

В Российской Федерации ССЗ на протяжении длительного промежутка времени являются основной причиной смертности населения [24]. Так в 2017 году от сердечно-сосудистых заболеваний умерло 862 895 человек, при этом доля ИБС составила 52% [25]. Стандартизированные показатели смертности от ССЗ в РФ остаются высокими (703,6 для мужчин и 382,6 для женщин) [22]. В то же время, начиная с 2003 г. в Российской Федерации отмечается устойчивое снижение смертности и инвалидности от ССЗ [26]. За 10 лет, с 2003 по 2013 год, общий уровень смертности от болезней системы кровообращения снизился примерно на 25% (677,2 против 912,3) [24]. Наиболее выраженное снижение СПС отмечено в группе цереброваскулярных болезней (42,7%), в том числе от причин, связанных с различными формами острого нарушения мозгового кровообращения. Стандартизированные показатели смертности от ИБС снизились на 31,1%, смертность от инфаркта миокарда (ИМ) на 12,4% [27,28]. В 2014 году ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ) в России впервые составила больше 70 лет: мужчины - 65,3 года, женщины - 76,5 года [27]. Выявленное значительное снижение СПС от ССЗ связано с усилением профилактики, с уменьшением распространенности ряда факторов риска ССЗ, таких как курение и артериальная гипертензия (АГ), улучшением организации медицинской помощи, увеличением

объемов и доступности высокотехнологичной медицинской помощи [3,24,26,28,29,30,31].

Высокий уровень смертности от ССЗ, является главной причиной отставания РФ по продолжительности жизни от других стран [8,22,24]. Исходя из опубликованных данных исследований, с начала 1970-х годов показатели смертности в России напрямую зависели от динамики СПС от сердечно-сосудистых заболеваний [3,32]. Создание кардиологической службы в СССР сыграло заметную роль в улучшении ситуации в системе здравоохранения [30,33]. Однако, социально-экономические проблемы в 90-е годы вновь привели к увеличению смертности и только в 2000-х годах стало отмечаться очередное падение смертности от ССЗ [30,32,34]. На сегодняшний день выделяют следующие направления воздействия по снижению показателей смертности от болезней системы кровообращения: благоприятные условия окружающей среды; активное выявление лиц с наследственной предрасположенностью к ССЗ; создание и использование доступной высокотехнологичной медицинской помощи [1,24,26,28,34,35].

1.2. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Фрамингемское исследование (Framingham Heart Study - FHS) началось более 75 лет назад с момента обследования первого участника в 1948 году. За этот период в исследование было включено несколько поколений жителей города Фрамингема, что внесло неоценимый вклад в определении эпидемиологии ССЗ и их факторах риска. Начало исследования тесно связано с сердечно-сосудистым здоровьем президента Франклина Д. Рузвельта и его преждевременной смертью от гипертонической болезни сердца и инсульта в 1945 году [36]. Фрамингемское исследование впервые продемонстрировало вклад возраста, мужского пола, курения, повышенного артериального давления (АД), высокого уровня холестерина (ХС), сахарного диабета (СД) в развитие ИБС [36,37,38]. В

дальнейшем в рамках исследования были определены и другие факторы, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такие как: ожирение, психосоциальные факторы, отягощенная наследственность и т.д. [36].

Крупное международное исследование INTERHEART выявило 9 факторов, влияющих на риск ИБС: гиперлипидемия, курение, АГ, диабет, абдоминальное ожирение, психосоциальные факторы, употребление фруктов, овощей и регулярное употребление очень малых доз алкоголя, а также уровень физической активности. Эти закономерности были отмечены у мужчин и женщин, у пожилых и молодых людей во всех регионах мира. В совокупности данные девять факторов риска объясняют более 90% случаев ИБС и инфаркта миокарда (ИМ) [39].

Атеросклеротические поражения сердечно-сосудистой системы возникают в молодом, даже в детском возрасте [40,41]. По данным неинвазивной визуализации в исследовании PESA 71% мужчин и 43% женщин среднего возраста имеют признаки субклинического атеросклероза [42]. Эпидемиологические, генетические и клинические исследования неоспоримо продемонстрировали, что липопротеины низкой плотности (ЛПНП) богатые холестерином и другие липопротеины, содержащие аполипопротеин В (apoB) такие как липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) и их ремнанты, липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) и липопротеид(а) (Лп(а)), непосредственно участвуют в развитии атеросклероза и его осложнений [43,44,45]. Показатель уровня общего холестерина плазмы крови менее точен при оценке риска, однако из-за его распространенности и доступности данный маркер продолжает широко использоваться при оценке сердечно-сосудистого риска (ССР), например, в известной шкале SCORE [24,46]. Редкие генетические мутации, вызывающие снижение функции рецепторов ЛПНП, приводят к значительному повышению уровня холестерина ЛПНП и к увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как мутации, приводящие к снижению уровня холестерина ЛПНП, связаны с соответствующим снижением риска ССЗ [47]. В клинических исследованиях, с применением гиполипидемических лекарственных препаратов, получены убедительные доказательства того, что снижение уровня ЛПНП в плазме крови замедляет

прогрессирование атеросклеротических бляшек, что приводит к снижению частоты новых случаев ИМ, нестабильной стенокардии (НС) или реваскуляризации, и соответственно, риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [48,49]. В мета-анализах исследований продемонстрирован дозо-зависимый эффект снижения риска ССЗ в зависимости от снижения ХС-ЛПНП - на каждые 1,0 ммоль/л снижения уровня ХС-ЛПНП происходит ежегодное снижение частоты больших неблагоприятных кардиальных событий (МАСЕ) на 20%. При этом не было выявлено пороговых значений уровня холестерина, что позволяет предположить, что снижение ХС-ЛПНП на 2–3 ммоль/л снизит риск смерти от ССЗ и нефатального инфаркта миокарда примерно на 40–50% [24,44].

Окислительно-модифицированные липопротеины низкой плотности (ок-ЛПНП) образуются в результате перекисного окисления липопротеинов. ок-ЛПНП вызывают дисфункцию эндотелиальных клеток, повышенную экспрессию молекул сосудистой адгезии и миграцию иммунных клеток в интиму артерий. Повышенный уровень циркулирующего ок-ЛПНП связан с клиническими проявлениями ССЗ и является важным биохимическим маркером атеросклероза [50,51,52].

Повышенный в плазме крови уровень триглицеридов (ТГ), так же считается независимым фактором риска ССЗ, однако связь между этим видом дислипидемии и ССЗ существенно слабее, чем для гиперхолестеринемии [53,54]. После появления статинов основное внимание в клинической практике уделялось сначала снижению уровня холестерина ЛПНП, затем повышению уровня холестерина ЛПВП, а снижению уровня триглицеридов уделялось меньше внимания. Однако последние данные, основанные на генетических и клинических исследованиях, опровергли предположение, что низкий уровень ХС-ЛПВП может снижать риск ССЗ, как считалось ранее, и это вызвало новый интерес к повышенным концентрациям триглицеридов. Кроме того, эпидемиологические и генетические исследования продемонстрировали, что повышенный уровень триглицеридов является дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин [54]. Концентрация триглицеридов 2–10 ммоль/л связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, а выраженная

гипертриглицеридемия - более 10 ммоль/л указывает на повышенный риск острого панкреатита [55]. Это связано с разными фенотипами гипертриглицеридемии и повышением липопротеинов разных классов ЛППП и ЛПОНП в случае умеренной гипертриглицеридемией (ГТГ) и хиломикронов (ХМ) в случае выраженной ГТГ [24]. Показано что ХМ ввиду большого размера не проникают через эндотелий артерий [43]. Крупное исследование с участием более 100 000 человек из Копенгагенского регистра продемонстрировало, что у людей с уровнем ТГ натощак > 6,6 ммоль/л (580 мг/дл) риск инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, ишемического инсульта и смертности от всех причин был в 5,1, 3,2, 3,2 и 2,2 раза выше, соответственно, по сравнению с людьми с уровнем ТГ < 0,8 ммоль/л (70 мг/дл) [54]. Другие эпидемиологические исследования и мета-анализы на их основе показали аналогичные результаты [55,56].

ЛП(а) характеризуется многими свойствами, общими с липопротеинами низкой плотности, но содержит уникальную белковую часть, обозначаемую как апо(а), которая связана с аполипопротеином В-100 одной дисульфидной связью. [57]. Существует устойчивая, независимая и умеренная связь между концентрацией ЛП(а) и риском ИБС [57,58,59]. Эффективным подходом для снижения уровня ЛП(а) являются процедуры ЛП(а)-афереза крови. Длительное снижение уровня ЛП(а), достигаемое с помощью специфического ЛП(а)-афереза, приводит к регрессии и стабилизации коронарного и каротидного атеросклероза и положительно влияет на неспецифические маркеры воспаления [24,60].

Повышенное АД — является одним из важнейших факторов риска (ФР) и сердечно-сосудистой смертности в нашей стране. При этом развитие АГ тесно связано с такими факторами нарушений принципов здорового образа жизни, как: неправильное питание, низкая физическая активность, курение, злоупотребление алкоголем, психоэмоциональный стресс [26,38,61,62]. Распространенность повышенного АД, среди взрослого населения разных стран составляет от 28 до 46% [62,63], в РФ — 40-44% [1,24,64]. Существует положительная логарифмическая линейная связь между артериальным давлением и ССЗ, как показано в нескольких крупных клинических исследованиях [65]. В серии других рандомизированных

многоцентровых исследований продемонстрировано преимущество препаратов, снижающих артериальное давление как в группах пациентов с АГ, так и без нее. Помимо этого, доказано, что абсолютная польза от снижения артериального давления является наибольшей при наличии других ФР, таких как дислипидемия, возраст, сахарный диабет и мужской пол [65,66].

Курение является одним из основных факторов риска развития как сердечно-сосудистых, так и онкологических и других заболеваний. [26,61,67,68]. Генетическая предрасположенность к никотиновой зависимости к настоящему времени однозначно определена [69]. В некоторой степени, все ССЗ, связанные с курением, имеют определенное генетическое обоснование. Как и в случаях с другими зависимостями, пациенты с никотиновой зависимостью имеют сложный фенотип, обусловленный как средовым влиянием, особенно на начальной стадии курения, так и генетическими факторами, важными при последующем закреплении зависимости [70]. Курение способствует образованию атеросклеротических бляшек, повышает размер повреждений и их количество [71,72]. У курильщиков было обнаружено повышенное содержание высокочувствительного С-реактивного белка - маркера системного и сосудистого воспаления [73,74]. Аналогичным образом, курение связано как с повышенным уровнем фибриногена (маркера воспаления и тромбоза), так кальцинозом коронарных артерий [75,76]. Курение негативно влияет на функцию эндотелия, оксидативные процессы и окисление липидов, функцию тромбоцитов и вазомоторную функцию [77,78]. По данным экспериментальных исследований некоторые из описанных эффектов курения могут иметь частично или полностью обратимый результат при отказе от курения, однако целый ряд процессов, таких как функция тромбоцитов, эндотелиальная функция не восстанавливаются полностью, что связано с эпигенетической модификацией соответствующих генов [66,79]. Пассивное курение может увеличить риск развития ССЗ на 28%, при этом самый высокий риск связан с теми, кто подвергается воздействию пассивного курения дома и на работе [24]. Кроме того, по данным метаанализа

рандомизированных исследований, пассивное курение на 12% повышает риск смерти от ССЗ [80].

Сахарный диабет 2 типа является независимым ФР ССЗ, который значимо повышает риск развития ИБС [26,81,82]. СД2 считается эквивалентом наличия ИБС, так как пациенты с СД 2 типа имеют риск сердечно-сосудистых событий схожий, с риском у пациентов с ИБС, что приводит к уменьшению продолжительности жизни [24,83]. При СД2 поражаются сосуды разного калибра, что снижает возможности коллатерализации при неблагоприятных сердечно-сосудистых событиях [84]. За последнее десятилетие распространенность СД в мире и в России увеличилась в 2 раза [8,81].

1.3. Наследственные факторы и их роль при ишемической болезни сердца

Многочисленные близнецовые и семейные исследования показали генетический вклад в развитие ИБС [8,24,85,86]. По данным некоторых исследований роль наследуемости может достигать 80% в наличии и тяжести коронарного и периферического атеросклероза [87,88].

Результаты одного из исследований, проведенного для оценки риска ишемической болезни сердца, связанной с различными характеристиками семейного анамнеза, четко установили ценность выхода за рамки простого ответа «да» или «нет» на вопросы о наличии заболевания у родственников первой степени родства [89]. Стоит отметить, что в группе sibсов, отмечается значительно больший риск ИБС по сравнению с группой родители-дети [16,90]. Исследование, в котором изучалась связь между семейным анамнезом и субклиническими показателями коронарного атеросклероза, обнаружило гораздо более сильную связь между наличием и степенью кальцификации коронарных артерий при электронно-лучевой томографии и анамнезом братьев и сестер по сравнению с анамнезом родителей [16].

При этом высказывались опасения, что риск, связанный с семейным анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний, можно в значительной степени

объяснить совокупностью традиционных факторов риска. По результатам исследований [91,92] было обнаружено, что участники с сердечно-сосудистыми заболеваниями братьев и сестер имели более высокую распространенность факторов риска по сравнению с участниками без сердечно-сосудистых заболеваний братьев и сестер. Тем не менее риск, связанный с наследственным фактором, оставался независимым и значительным в многомерных моделях статистического анализа. Наличие ИБС у одного из родных братьев является важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и представляет собой полезный маркер семейной уязвимости к стенозирующим поражениям коронарных артерий. Несмотря на то, что сибсы мужского пола, имеют более высокую распространенность модифицируемых факторов риска ИБС, чем в среднем в популяции мужчин, горизонтальная наследственная отягощенность по ССЗ является независимым и значимым фактором риска ИБС в данной группе пациентов [93]. Этот вывод предполагает, что значительная часть риска объясняется факторами, отличными от традиционных факторов риска, что дает нам возможность рассматривать существования других наследственных факторов риска, влияющих на развитие ИБС.

1.4. Исследования генетики ИБС и наследственных закономерностей коронарного атеросклероза

Результаты проекта геном человека (Human Genome Project) и развитие технологий генетической диагностики, таких как генотипирование на микрочипах способствовали проведению нового типа ассоциативных исследований генетики комплексных признаков – GWAS [24,94,95]. На сегодняшний день $\approx 50\%$ фенотипических проявлений ИБС имеют генетическое обоснование [96,97]. С 2007 г. GWAS выявили большое количество распространенных генетических вариантов, связанных с ИБС [98]. Независимо друг от друга, влияние каждого отдельного гена является слабым, но оценка суммарного влияния комбинации вариантов генов в

шкале генетического риска (ШГР) позволяет прогнозировать вероятность развития ИБС в дополнение к традиционным факторам риска [99,100,101]. По данным британского биобанка, пациенты с высоким уровнем ШГР имеют в 2,5 раза более высокий риск ИБС по сравнению с остальными 80% населения [102]. В нескольких предыдущих исследованиях изучалась взаимосвязь между ИБС с высоким значением ШГР и показателями атеросклероза. Так, в исследовании пациентов с ранним началом острого коронарного атеросклероза 30 вариантов ШГР и семейный анамнез ИБС были независимо связаны с многососудистым характером поражений венечных артерий по данным коронароангиографии [103]. В другой работе, бессимптомные пациенты без диагностированной ИБС из когорты BioImage, имели прямую взаимосвязь между 50 вариантами ШГР и кальцинозом коронарных артерий, которая не зависела от традиционных факторов риска ИБС [104]. Другой анализ той же когорты показал, что ШГР ИБС связана с бляшками в сонных артериях, определяемыми с помощью ультразвукового исследования. При этом возрастание на одну единицу ШГР приводило к увеличению площади бляшек сонных артерий на 9,7% (95% ДИ 2,2–17,8%) [105]. Аналогично, шведское исследование общей популяции продемонстрировало, что 13-вариантная ШГР ИБС связана с толщиной интима-медиа сонной артерии и каротидными бляшками, что подчеркивает общую полигенную причину атеросклероза [106]. В этой работе делается вывод о том, что полигенная природа ИБС воздействует на все компоненты коронарного атеросклероза, а не влияет на какие-либо конкретные характеристики бляшки.

Исследования братьев и сестер среди пациентов, которым выполняли коронарографию, продемонстрировали, что высокую наследуемость стенозов в стволе левой коронарной артерии ($h^2 = 47\%$ [95% ДИ 29-64%]) и коронарного кальция ($h^2 = 51\%$ [95% ДИ 37-65%]), в то время как бляшки в непроксимальных сегментах оказались лишь умеренно наследуемыми или ненаследуемыми (оценки $h^2 < 10\%$) [107,108]. В исследованиях пар сибсов мужского пола отмечалось максимально высокая и достоверная вероятность идентичного развития коронарного атеросклероза в стволе ЛКА и в проксимальных сегментах ПМЖВ и

ПКА [109,110,111]. Эти результаты, противоречат выводам другого исследования, где ШГР была связана со всеми локализациями бляшек, включая атеросклероз в непроксимальных сегментах коронарных артерий. Одним из возможных объяснений этого может быть то, что ШГР построена на вариантах риска, идентифицированных из ИБС-GWAS, в которых пациенты с ИБС составляют гетерогенную группу с точки зрения субфенотипов атеросклероза. Следовательно, ШГР также представляют собой сумму гетерогенного набора вариантов, предрасполагающих к развитию ИБС посредством ряда различных путей, каждый из которых может способствовать формированию различных подтипов атеросклероза. Возможно, что будущие GWAS, основанные на пациентах с подробным фенотипированием коронарного атеросклероза, помогут идентифицировать гены со специфическими эффектами на атеросклероз и, таким образом, в дальнейшем помогут объяснить основные механизмы, лежащие в основе развития различных фенотипов ИБС.

В классическом исследовании близнецов BUDAPEST-GLOBAL были проанализированы пары близнецов без известной ИБС для идентификации конкретных генетических локусов, связанных с атеросклеротическими поражениями [112]. Исследователи продемонстрировали, что объем кальцинированных бляшек в значительной степени определяется генетикой, тогда как объем некальцинированных бляшек в основном зависит от общих факторов окружающей среды [113,114,115,116,117]. Эти данные показывают, что на развитие «молодых» коронарных бляшек (обычно некальцинированных) в основном влияют факторы окружающей среды. При этом прогрессирование кальцинированных бляшек, в большей степени зависит от генетики и происходит на более поздних стадиях и может быть менее склонна вызывать неблагоприятные события [118].

Поскольку генетическая изменчивость не полностью объясняет риск развития ИБС [119], большая роль принадлежит влиянию стрессовых факторов окружающей среды и взаимодействию генов и внешних факторов («генетика заряжает пистолет, но окружающая среда нажимает на курок»). По данным нашего

исследования, большинство sibсов (с идентичными поражениями) имели по крайней мере один общий фактор риска. Это может быть связано с общими факторами окружающей среды, схожими в течение их ранней жизни (одинаковое раннее детство, образование, место жительства, привычки в питании и физических упражнениях, схожий социально-экономический статус) [112,121].

Окружающая среда может влиять на риск развития ИБС в трех областях: естественной (загрязнение воздуха, воды и земли), искусственной (условия на уровне района, доступ к здоровой пищевой среде) и социальной (психосоциальный стресс, демографические, экономические и политические обстоятельства) [120]. Эти вредные воздействия могут синергически увеличивать риск ИБС с возрастом, генетической предрасположенностью и ранее существовавшими факторами риска.

Известно, что различные факторы риска ИБС, такие как дислипидемия, диабет и физическая активность, в значительной степени зависят от генетических механизмов [122], таким образом, трудно точно определить значение негенетических вариаций, вызванных факторами окружающей среды. Более того, разная среда обитания у однояйцевых близнецов, выросших отдельно, не была связана с более высокой степенью фенотипического несоответствия по сравнению с однояйцевыми близнецами, выросшими вместе [123]. Эти наблюдения не подтверждают интерпретацию, согласно которой оставшиеся («негенетические») фенотипические вариации фенотипа ИБС у дискордантных однояйцевых близнецов можно с уверенностью отнести к стрессовым факторам окружающей среды.

Таким образом, сохраняющееся фенотипическое несоответствие может возникать при отсутствии генетических и средовых различий. Эпигенетика (т.е. уникальные модификации ДНК и хроматина, регулирующие экспрессию сходных генетических кодов в разных условиях окружающей среды) могла бы объяснить отсутствие фактора наследственности в исследованиях GWAS, а также расхождение в экспрессии генов у однояйцевых близнецов [123, 124].

С развитием технологий секвенирования стало возможным анализировать полногеномные эпигенетические профили при относительно низких затратах [125].

Таким образом, нарушение регуляции эпигенетики (например, измененные паттерны экспрессии микроРНК и метилирования ДНК) было связано с возникновением ИБС и ОИМ. Возможно, стресс и воспалительные реакции выступают в качестве посредников между средовым воздействием и лежащим в основе геномом [125, 126, 127, 128, 129, 130].

Возможность того, что эпигенетические изменения, вызванные окружающей средой, могут передаваться из поколения в поколение, теоретически может объяснить значительную часть недостающей фенотипической наследственности [131]. Исследования сибсов и близнецов также могут дать информацию о роли внутриутробных (например, диеты родителей и курения, воздействия ксенобиотиков, массы тела при рождении) и постнатальных факторов окружающей среды для установления вариаций эпигенома человека [132]. Продольные эпигенетические исследования близнецов продемонстрировали феномен «эпигенетического дрейфа», означающий, что эпигенетические изменения могут происходить с течением времени [133,134]. Различные эпигенетические профили также были идентифицированы у идентичных пар близнецов, несмотря на то, что они произошли от одного зиготического эпигенома. Следовательно, однояйцевые близнецы в возрасте 45 лет могут иметь значительную внутрипарную изменчивость, и она может быть еще большей, если во взрослом возрасте близнецы вели разный образ жизни [131].

Еще одна новая и многообещающая область омики - это метагенетика, изучение метагенома (т.е. объединенных генов человека-хозяина с триллионами вирусов-возбудителей или специфических микробных сообществ). Взаимодействие между микробиомом и иммунной системой хозяина способствует патогенезу воспалительных заболеваний у людей, несущих определенные генетические варианты.

Помимо определения наследственного детерминирования ИБС и его влияния на характеристики коронарного атеросклероза у сибсов мужского пола, наше исследование может также иметь некоторые клинические последствия и задать направление для будущих исследований.

Ожидается, раскрытие многофакторной природы ИБС даст нам важную информацию о патогенной роли эпигенетических модификаций и метагенетических взаимодействий (отношений ген-среда). Учитывая, что эпигенетическое кодирование будет на несколько порядков более сложным, чем генетическое кодирование, в будущем фокус геномного и эпигеномного анализа на основе сибсов и близнецов будет сосредоточен на высокопроизводительном секвенировании нуклеотидов, которое позволит выявлять (зависящие от возраста) эпигенетические вариации на каждом этапе. Предполагается, что благодаря многочисленным текущим международным совместным проектам эпигенетика укрепит наше понимание и лечение сердечно-сосудистых заболеваний. Понимание того, как эпигенетика способствует развитию ИБС, поможет разработать будущие методы лечения и новые диагностические инструменты.

Между тем, результаты нашего исследования подчеркивают важность фактора наследственной отягощенности по ИБС среди сибсов, что может насторожить клиницистов по отношению к пациентам с высоким риском ускоренного развития атеросклероза, которым могут быть полезны рекомендации по здоровому образу жизни или профилактическому лечению до того, как атеросклероз разовьется или прогрессирует до клинически значимого состояния. Результаты исследования могут помочь выявлять пациентов с ИБС, которым будет показано, в первую очередь, неинвазивные методы визуализации коронарных артерий для рутинного скрининга сердечно-сосудистых заболеваний.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Поиск и отбор пациентов

Исследование проводилось на базе Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовской Университет). Работа выполнялась в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». На проведение исследования было получено разрешение локального этического Комитета при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Поиск и отбор данных о сибсах мужского пола проводился с использованием информационно-поисковой системы комплекса «Димол», разработанного сотрудниками НПЦ интервенционной кардиоангиологии совместно с НИЦ «Курчатовский институт» (Рисунок 1). Данный комплекс содержит архив коронарографий (КАГ) и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в электронных историях болезни пациентов, проходивших лечение в Научно-практическом центре интервенционной кардиоангиологии Сеченовского Университета в период с 2000 года по настоящее время, и включает более 73 тысяч исследований. С помощью программы «Димол» была сформирована достоверная группа пар сибсов мужского пола с горизонтальной наследственной отягощенностью по ИБС (по линии родных братьев) и контрольные пары пациентов путем внутригруппового разобшения родственных пар. Тем самым, в отличие от основной группы, в контрольных парах отсутствовала родственная связь. При анализе тяжести поражения коронарного русла у сибсов мужского пола была сформирована вторая контрольная группа пациентов, которая состояла из пациентов, набранных в случайном порядке с использованием аппаратно-программного комплекса «Димол» в рамках соответствия основных клинико-ангиографических характеристик пациентам основной группы. Критерием

включения в исследование двух sibсов мужского пола от общих родителей была подтверждённая ишемическая болезнь сердца с наличием значимого стенозирования одной и более коронарной артерии по данным селективной коронарографии или МСКТ КАГ у одного из братьев.

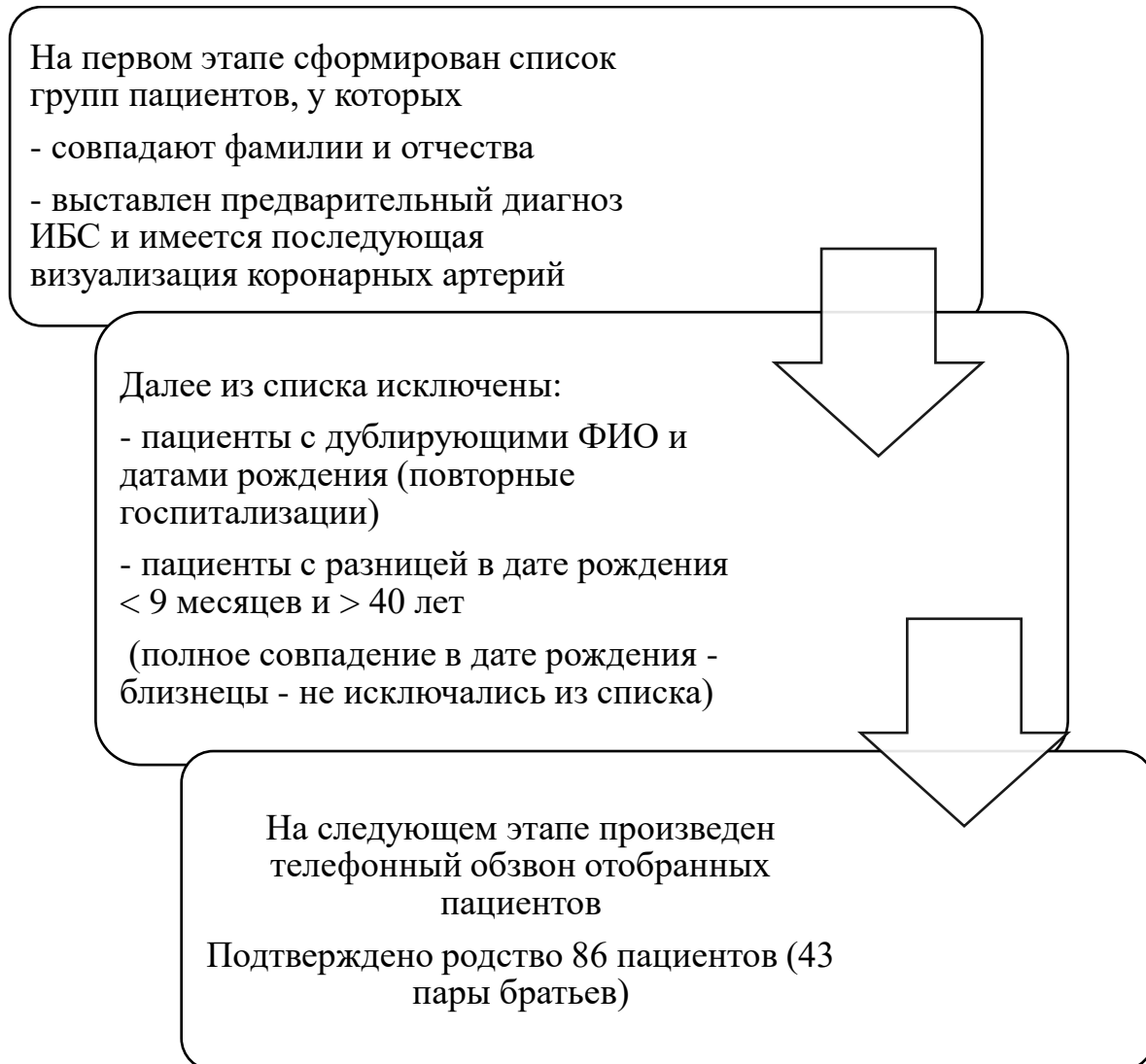


Рисунок 1 – Поиск и отбор пациентов

2.2. Методы исследования

Исследование проводилось на основе анализа факторов риска ИБС у исследуемых пациентов. Факторы риска оценивались при каждом обследовании пациентов в стационаре. Рост, вес и индекс массы тела измерялись при каждой госпитализации. Артериальное давление измерялось дважды в покое лечащим

врачом, и использовалось среднее из двух значений артериального давления. Артериальная гипертензия определялась нами, как повышение уровня систолического АД выше 140 мм рт. ст. Курение определялось как выкуривание одной или более сигарет в день в течение года, предшествующего обследованию. В соответствии с национальными рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике, к гиперхолестеринемии мы относили повышение уровня сывороточного холестерина более 5 ммоль/л. Кровь из вены забиралась натощак (через 10-12ч после приема пищи). Наличие диабета определяли по уровню глюкозы натощак в венозной крови 7,0 ммоль/л или выше или по применению пероральных гипогликемических средств или инсулина (пересмотреть). Для определения абдоминального ожирения (АО) мы производили измерение окружности талии (ОТ) в положении стоя на середине между гребнем подвздошной кости и нижним краем грудной клетки. Признаком наличия абдоминального ожирения у больного считали окружность талии ≥ 94 см. Под ИБС и наследственной отягощенностью в нашей работе принимались подтвержденные в ходе КАГ или МКСТ КА значимые поражения коронарных артерий (для ствола ЛКА и проксимального сегмента ПМЖВ - стенозирование на 50% и более, для других сегментов 70% и более).

2.3. Ангиографический анализ коронарного русла сибсов

Коронарные ангиограммы пациентов оценивались в случайном порядке двумя опытными рентгенэндоваскулярными специалистами. Для обеспечения объективности оценки КАГ, персональные данные сибсов были закодированы. Для оценки анатомического фенотипа коронарного русла в описании эпикардальных коронарных артерии были выделены 25 коронарных сегмента в соответствии с классификацией SyntaxScore [135]. Методика оценки данных коронароангиографии включала анализ и сопоставление каждого из 25 сегментов по степени анатомической идентичности и по вовлеченности в атеросклеротический процесс. Для реализации поставленной научной задачи нами

были предложены оригинальные термины «анатомическая идентичность» (АНИ) и «атеросклеротическая идентичность» (АТИ). Для оценки анатомической идентичности (АНИ) был введен двоичный код, где «0» – отсутствие анатомической идентичности сегмента, «1» – наличие анатомической идентичности сегмента (по геометрии сегмента, по наличию и количеству боковых ветвей). Анализ идентичности атеросклеротического поражения проводился также при помощи двоичного кода, где «0» – обозначало отсутствие значимого стеноза в данном сегменте, «1» – обозначало наличие стеноза $\geq 50\%$ в данном сегменте. Для объективной количественной оценки степени АНИ и АТИ сибсов были введены понятия индекса анатомической (ИАНИ) и индекса атеросклеротической идентичности (ИАТИ). За индекс анатомической идентичности (ИАНИ) мы принимали – отношение суммы анатомически идентичных сегментов к общему количеству сегментов равному 25 (по классификации SyntaxScore). Например, при наличии у сибсов 22 анатомически идентичных сегментов из 25 возможных, индекс анатомической идентичности у данной пары сибсов составит отношение $22/25$ – или 0,88. В случае полного совпадения анатомии сегментов ИАНИ будет равен единице. За индекс атеросклеротической идентичности (ИАТИ) мы принимали – отношение суммы идентично пораженных сегментов к общему количеству сегментов по классификации SyntaxScore – к 25. Например, при наличии у сибсов 23 идентично пораженных сегментов из 25 возможных, ИАТИ данной пары сибсов составит отношение $23/25$ – или 0,92. Тип коронарного кровоснабжения определялся как праводоминантный, сбалансированный и леводоминантный. Поражение одной артерии классифицировалось как однососудистое, двух и более – как многососудистое.

2.4. Статистическая обработка результатов

При статистической обработке результатов использовали программу SPSS Statistics 26.0. Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Количественный показатель

представлялся в виде средней арифметической и стандартного отклонения ($M \pm SD$) в пределах 95% доверительного интервала при нормальном распределении и в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом при ненормальном распределении [25-75%]. При нормальном распределении количественных данных, межгрупповые различия оценивались при помощи t-критерия Стьюдента (в случае равенства дисперсий) или при помощи t-критерия Уэлча (при неравных дисперсиях). При ненормальном распределении данных различия количественных данных оценивались при помощи U-критерия Манна-Уитни. Сравнительный анализ независимых категориальных переменных использовался с применением χ^2 Пирсона, либо точного теста Фишера. Номинальный показатель представлялся абсолютным числом наблюдений, приведена процентная доля признака в подгруппах. Для оценки согласия между локализациями поражений КА у пар братьев рассчитывали показатель каппа Коэна (κ). Значение κ 0,00–0,20 означает слабое согласие, 0,21– 0,40 — среднее, 0,41 – 0,60 — умеренное, 0,61– 0,80 — хорошее, 0,81 – 1,00 — отличное. Для настоящего исследования была разработана модель бинарной логистической регрессии с целью анализа связи между наличием семейной предрасположенности и поражением двух, трех и более сосудов по сравнению с однососудистым поражением коронарного русла. Была проведена корректировка с учетом возраста, уровня общего холестерина, наличия артериальной гипертензии, табакокурения, диабета, индекса массы тела. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости принимали как $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Факторы риска и клиническое течение ИБС у сибсов мужского пола

В исследование вошли 86 сибса мужского пола, поступивших на обследование для верификации ИБС и которым выполнялась визуализация коронарных артерий.

Мы собирали данные о наличии или отсутствии у больных следующих факторов риска: табакокурение, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, гиперхолестеринемия и сахарный диабет. Данные представлены в табл. Полученные результаты исследования (Таблица 1) сравнивались с опубликованными статистическими данными распространенности факторов риска ИБС среди мужчин в Российской Федерации по данным атласа Европейского общества кардиологов (Таблица 2) [136].

Таблица 1 – Клинико-anamнестические данные сибсов мужского пола

Возраст, М±SD, (95% ДИ), лет	58,1±9,9 (55,9-60,2)
Гиперхолестеринемия, n (%)	63 (73,3)
Артериальная гипертензия, n (%)	64 (74,4)
Табакокурение, n (%)	48 (55,8)
Диабет, n (%)	18 (20,9)
Абдоминальное ожирение, n (%)	35 (40,7)
Предтестовая вероятность ИБС (CAD Consortium), Me [IQR]	51 (41-64)
Подтвержденная ИБС, n (%)	74 (86)

Таблица 2 – Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции мужского пола в РФ (по данным атласа Европейского общества кардиологов)

Табакокурение	55%
Артериальная гипертензия	34%
Абдоминальное ожирение	20%
Гиперхолестеринемия	50%
Сахарный диабет	5-20%

В нашем исследовании распространенность табакокурения среди сибсов мужского пола составила 55,8%. Курение является одним из основных факторов риска развития как сердечно-сосудистых, так и онкологических и других заболеваний. При этом около 50% случаев в структуре смертности от курения занимают именно ССЗ. Кроме того, курение является одним из главных факторов смертности в трудоспособном возрасте, что относит его к важной социальной проблеме. Несмотря на то, что в нашей стране в последние годы проводится активная работа по борьбе с табакокурением, по данным Атласа Европейского общества кардиологов, Россия является лидером по частоте курения: среди мужчин составляет 55 %, а среди женщин его частота около 16 %.

Артериальная гипертензия (АГ) также является одним из важнейших факторов риска и сердечно-сосудистой смертности в нашей стране. При этом развитие АГ тесно связано с такими факторами нарушений принципов здорового образа жизни, как: неправильное питание, низкая физическая активность, курение, злоупотребление алкоголем, психоэмоциональный стресс. Среди сибсов мужского пола АГ отмечалась у 64 (74,4%) пациентов. По распространенности артериальной гипертензии Россия занимает 7-е место в Европе (среди женщин 24 % и среди мужчин 34 %, соответственно), ее опережают бывшие страны СНГ (Эстония, Литва, Молдова, Беларусь).

Известно, что именно абдоминальное ожирение (АО), по сравнению с глутеофemorальным типом ожирения, вносит наибольший вклад в развитие ССЗ и чаще развивается у мужчин. Жировая ткань при этом откладывается между внутренними органами на уровне талии. Именно висцеральная жировая ткань представляет собой метаболически активный эндокринный орган, депонирующий и выделяющий в кровь вещества, влияющие на функцию сердечно-сосудистой системы. Увеличение объема висцерального жира вызывает, в свою очередь, такие метаболические нарушения, как: повышение секреции свободных жирных кислот, инсулина, развитие инсулинорезистентности, АГ, дислипидемии. В изучаемой группе сибсов мужского пола распространенность АО среди пациентов составила 40,7%. По распространенности ожирения Россия входит в первую пятерку стран-

членов Европейского общества кардиологов. Первое место занимает Турция, далее идут Англия и Литва. Частота ожирения среди женщин зарегистрирована больше по сравнению с мужчинами. Среди мужчин каждый пятый имеет ожирение, тогда как среди женщин частота ожирения составляет 27 %.

Повышение уровня общего холестерина, и другие виды нарушений липидного спектра (дислипотеинемии), являются обязательным фактором в развитии ИБС. Имеются данные, что существует пороговое значение уровня общего холестерина (менее 4 ммоль/л), когда атеросклероз не развивается независимо от возраста или присутствия других факторов риска. По распространенности гиперхолестеринемии лидерами являются страны Северной Европы. Россия же занимает среднее место среди анализируемых стран. Среди женщин гиперхолестеринемия выявляется в 12 % случаев, а среди мужчин 18 %. Хотя по данным российских эпидемиологических исследований средняя распространенность гиперхолестеринемии во взрослой популяции составляет около 50 % (уровень общ ХС > 5 ммоль/л). В нашем исследовании распространенность гиперхолестеринемии среди сибсов мужского пола составила 73,3%.

Сахарный диабет во всем мире признан тяжелым, социально значимым заболеванием, которое существенно увеличивает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Все больные с СД имеют очень высокий риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, сахарный диабет также является фактором, значительно снижающим эффективность эндоваскулярного лечения, увеличивая частоту развития рестенозов в стентах. В России ее распространенность составляет 5 %. Эти данные отличаются от официальной национальной статистики в сторону уменьшения, т.к. по данным исследования NATION распространенность диабета и предиабета достигает 20% взрослого населения. В изучаемой группе сибсов мужского пола распространенность СД составила 20,9% пациентов

Таким образом, по данным нашего анализа, сибсы мужского пола с клиникой стенокардии напряжения, ожидаемо, имеют более высокую распространенность

факторов риска ИБС, чем в среднем в популяции мужчин в РФ. При этом открытым остается вопрос, насколько независимым и значимым фактором риска ИБС, является горизонтальная наследственная отягощенность по ССЗ. Или семейным анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, можно в значительной степени объяснить совокупностью традиционных факторов риска? Для ответа на этот вопрос, в нашем исследовании мы оценили прогностическую ценность шкалы предтестовой вероятности ИБС (CAD Consortium) для изучаемой группы пациентов. При его разработке, в дополнение к базовой модели калькулятора данного консорциума, учитывали такие факторы риска ИБС, как курение, наличие сахарного диабета, дислипидемии и артериальной гипертензии, но при этом не рассматривали наследственную отягощенность по ССЗ. Предсказанная частота ИБС по шкале CAD Consortium составила 51 % (41-64). В то же время, по результатам КАГ и МСКТ КА ИБС подтвердился у 74 (86 %). Таким образом, вышеуказанная шкала предтестовой вероятности стенозирующих поражений коронарных обладает слабой прогностической ценностью, что в свою очередь, демонстрирует нам важную роль такого фактора риска ИБС, как горизонтальная наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям, которая, на сегодняшний день, не учитывается в предтестовой оценке вероятности наличия стенозирующих поражений коронарных артерий.

По данным нашего анализа, сибсы мужского пола с клиникой стенокардии напряжения, имеют более высокую распространенность факторов риска ИБС, чем в среднем в популяции мужчин в РФ. Горизонтальная наследственная отягощенность по ССЗ является независимым и значимым фактором риска ИБС в группе сибсов мужского пола.

По результатам проведенного исследования при сопоставлении клинико-анамнестических данных пар сибсов можно отметить схожую распространённость и достаточно высокую степень согласия факторов риска ИБС в парах братьев (табл. 3).

Однако обнаружены следующие клинические особенности:

- У младших братьев возраст проявления ИБС достоверно меньше по сравнению со старшими братьями ($55,3 \pm 9,6$ (52,4-58,3) и $60,8 \pm 9,6$ (57,9-63,8), $p < 0,009$).
- У младших братьев достоверно чаще распространены острые формы ИБС по сравнению со старшими братьями (13 (30,2) и 5 (11,6), $p < 0,03$).
- У сибсов шкала предтестовой вероятности ИБС слабой прогностической ценностью и не учитывает важную роль горизонтальной наследственной отягощенности по сердечно-сосудистым заболеваниям.

Таблица 3 – Сопоставление клинико-анамнестических данных пар сибсов

	Сибсы		p	Частота согласия	к
	Старший брат (n=43)	Младший брат (n=43)			
Возраст, $M \pm SD$, (95% CI), у	$60,8 \pm 9,6$ (57,9-63,8)	$55,3 \pm 9,6$ (52,4-58,3)	0,009*	-	-
Общий холестерин, $M \pm SD$, (95% CI), mmol/L	5,3 (5-5,9)	5,4 (4,7-6,2)	0,226	-	-
Артериальная гипертензия, n (%)	32 (74,4)	32 (74,4)	1,000	23	0,302
Курение, n (%)	25 (58,1)	23 (53,5)	0,664	10	0,164
Диабет, n (%)	11 (25,6)	7 (16,3)	0,427	5	0,601
ИМТ, Me (Q1-Q3), kg/m^2	26,6 (24,6-31,5)	27,7 (25-30)	0,736	-	-
ФВ, $M \pm SD$, (95% ДИ)	$57,1 \pm 10$ (55-59,3)	$54,1 \pm 10$ (50-59,3)	0,645	-	-
ХИБС, n (%)	38 (89,4)	30 (69,8)	0,043	25	0,452

Продолжение Таблицы 3

ОКС, n (%)	5 (11,6)	13 (30,2)	0,03*	2	0,114
СН, n (%)	6 (13,9)	8 (18,6)	0,456	4	0,215
Предтестовая вероятность ИБС (CAD Consortium), Me [IQR]	56 (51-64)	48 (43-64)	0,038*	-	-
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) к – коэффициент согласия; ИМТ – индекс массы тела; ФВ – фракция выброса; ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца; ОКС – острый коронарный синдром; СН – сердечная недостаточность; CAD - Coronary Artery Disease Consortium					

3.2. Индексы анатомической и атеросклеротической идентичностей коронарных артерий у родных братьев

Анализ проводился среди 86 sibсов мужского пола с горизонтальной наследственной отягощенностью по ИБС. Данная группа sibсов состояла из 43 пары пациентов, каждая из которых была образована старшим и младшим братом. В каждой паре sibсов был проведен анализ клинико-anamнестических и ангиографических данных, рассчитаны показатели ИАНИ и ИАТИ, определены локализации идентичных поражений коронарных артерий. Для подтверждения влияния в группе sibсов фактора горизонтальной наследственной отягощенности на особенности анатомии и атеросклеротического процесса в коронарных артериях, был проведен сравнительный анализ клинико-anamнестических и ангиографических данных контрольных пар, состоящих из старших братьев и пациентов, отобранных в случайном порядке из подгруппы младших братьев без родственной связи.

Согласно полученным данным (Таблица 4), подгруппа «старшие братья» была старше ($M \pm SD$: $60,8 \pm 9,6$ (57,9-63,8) и $55,3 \pm 9,6$ (52,4-58,3), $p = 0,009$). При сравнении остальных клинико-anamнестических данных статистически значимой разницы между братьями не обнаружено.

Таблица 4 – Сравнение клинико-анамнестических данных между подгруппами сибсов

Показатель	Старший брат (n=43)	Младший брат (n=43)	p
Возраст, M±SD, (95% ДИ), лет	60,8±9,6 (57,9- 63,8)	55,3±9,6 (52,4- 58,3)	0,009*
Общий холестерин, Ме (Q1-Q3), ммоль/л	5,3 (5-5,9)	5,4 (4,7-6,2)	0,226
Гиперлипидемия (Общий холестерин ≥ 5 ммоль/л), n (%)	34 (79,1)	29 (67,4)	0,223
Артериальная гипертензия, n (%)	32 (74,4)	32 (74,4)	1,000
Курение, n (%)	25 (58,1)	23 (53,5)	0,664
Диабет, n (%)	11 (25,6)	7 (16,3)	0,427
ИМТ, Ме (Q1-Q3), кг/м ²	26,6 (24,6-31,5)	27,7 (25-30)	0,736
SyntaxScore, Ме (Q1-Q3)	17 (8-26)	15,5 (7-21,3)	0,119
Правый тип коронарного кровообращения, n (%)	36 (83,7)	39 (90,7)	0,520
Левый тип коронарного кровообращения, n (%)	3 (7)	1 (2,3)	0,616
Сбалансированный тип коронарного кровообращения, n (%)	4 (9,3)	3 (7)	1,000
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05) ИМТ – индекс массы тела			

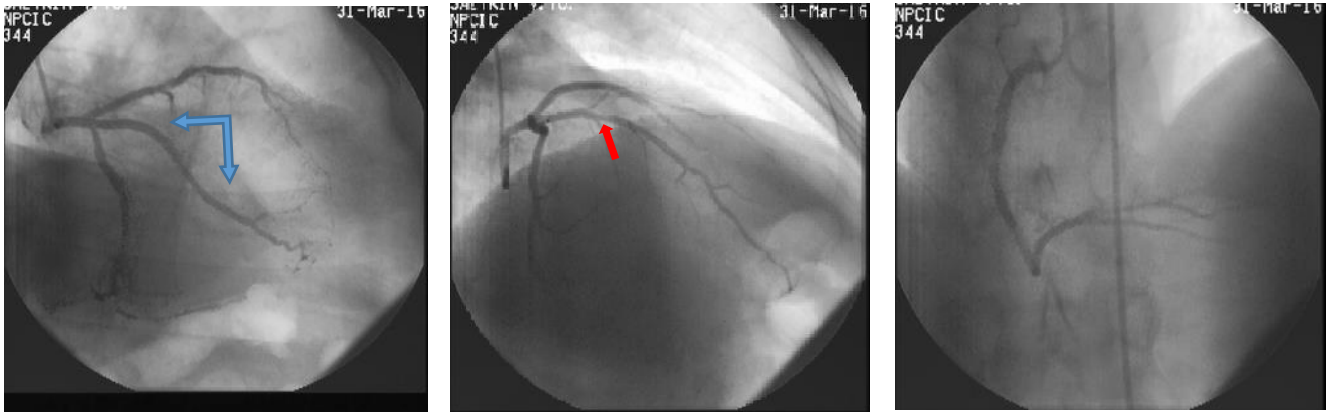
В подгруппе старших братьев праводоминантный тип коронарного кровообращения отмечался в 36 (83,7%) случаях, леводоминантный - в 3 (7%), сбалансированный - в 4 (9,3%). Аналогичные характеристики в подгруппе младших братьев составили 39 (90,7%), 1 (2,3%) и 3 (7%) соответственно. При этом, в 40 (93%) парах сибсов наблюдалось совпадение типа коронарного кровообращения,

тогда как в парах контрольного сравнения данное согласие отмечалось в 35 (81,3%) случаях.

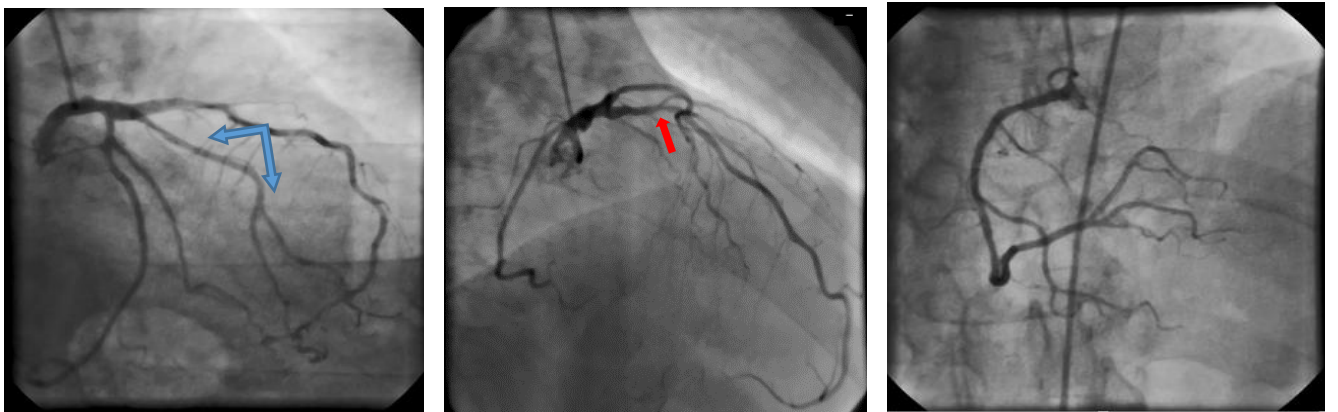
Средний показатель ИАНИ (Таблица 5) в парах родных братьев составил 0,92 (0,88-0,96), что достоверно больше данного показателя в контрольных парах, сформированных из старших братьев и контрольных неродственных младших сибсов (0,84 (0,8-0,88), $p < 0,001$). Эти результаты подтверждают высокую анатомическую идентичность (по геометрии сегментов, по наличию и количеству боковых ветвей) в парах сибсов (Рисунок 2). Более того, ИАТИ был значимо выше при сравнении пар сибсов, чем при сравнении контрольных пар (0,88 (0,88-0,92) и 0,8 (0,72-0,86), $p < 0,001$). Высокий показатель ИАТИ в парах братьев указывает на высокую идентичность поражений коронарных артерий в исследуемой группе. Подробный анализ локализации коронарного атеросклероза в парах сибсов позволил нам определить сегменты коронарного русла, в которых атеросклеротический процесс имеет максимально высокую наследственную детерминанту.

Таблица 5 – Сравнение индексов атеросклеротической и анатомической идентичностей между парами исследуемых групп

Показатель	Пара старший брат - младший брат	Пара старший брат - контрольный пациент	p
ИАНИ, Ме (Q1-Q3)	0,92 (0,88-0,96)	0,84 (0,8-0,88)	<0,001*
ИАТИ, Ме (Q1-Q3)	0,88 (0,88-0,92)	0,8 (0,72-0,86)	<0,001
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) ИАНИ – индекс анатомической идентичности; ИАТИ – индекс атеросклеротической идентичности			



А.



Б.

Примечание: А. – старший брат; Б. – младший брат

■ – Хорошо развитая интермедиарная ветвь; ■ – Стеноз проксимального сегмента передней межжелудочковой ветви

Рисунок 2 – Сравнение коронарографий пары сибсов

3.3. Идентичность локализации атеросклеротического поражения коронарного русла у сибсов мужского пола

Для того чтобы ответить на вопрос какие сегменты коронарных артерий наиболее «уязвимы» для атеросклеротического поражения в парах сибсов и в контрольных парах, нами были проанализирована частота вовлеченности в атеросклероз всех 25 сегментов коронарных артерий в основной и в контрольных группах. Кроме того, для количественной оценки посегментной симметричности атеросклеротического поражения у исследуемых пар мы рассчитывали показатель

степени «согласия» – каппа Коэна (κ), интерпретация значений которого в диапазоне 0,00–0,20 означало «слабое согласие», 0,21–0,40 – «среднее согласие», 0,41–0,60 – «умеренное согласие», 0,61–0,80 – «хорошее согласие», 0,81–1,00 – «отличное согласие». По результатам анализа коронарных артерий родных братьев (Таблица 6, Рисунок 3) было установлено для правой коронарной артерии «хорошее», статистически значимое согласие для сегмента № 1 – проксимальной трети ПКА ($\kappa=0,739$, $p<0,001$) и для сегмента № 2 – средней трети ПКА ($\kappa=0,714$, $p<0,001$), а также отмечено «умеренное» значимое согласие при анализе сегментов № 3, 4 – дистальной трети ПКА ($\kappa=0,440$, $p=0,004$) и ЗМЖВ ($\kappa=0,422$, $p=0,005$). Для левой коронарной артерии установлено «отличное», статистически значимое согласие для сегмента № 5 – ствола ЛКА ($\kappa=0,807$, $p<0,001$), «хорошее» значимое согласие при анализе сегментов № 6, 7 и 10 – проксимальной трети ПМЖВ ($\kappa=0,718$, $p<0,001$), средней трети ПМЖВ ($\kappa=0,672$, $p<0,001$) и ДВ2 ($\kappa=0,656$, $p<0,001$) соответственно, «умеренное» значимое согласие при анализе дистальной трети ПМЖВ ($\kappa=0,482$, $p<0,001$). Согласие было незначимым при анализе ОВ как в целом ($p=0,975$), так при анализе сегментов № 11 и 13 – проксимальной трети ОВ ($p=0,795$) и дистальной трети ОВ ($p=0,549$), а также сегментов 12 и 12а - ВТК1 ($p=0,224$) и ИВ ($p=0,692$) соответственно.

Таблица 6 – Частота согласия атеросклеротического поражения сегментов коронарных артерий в парах братьев

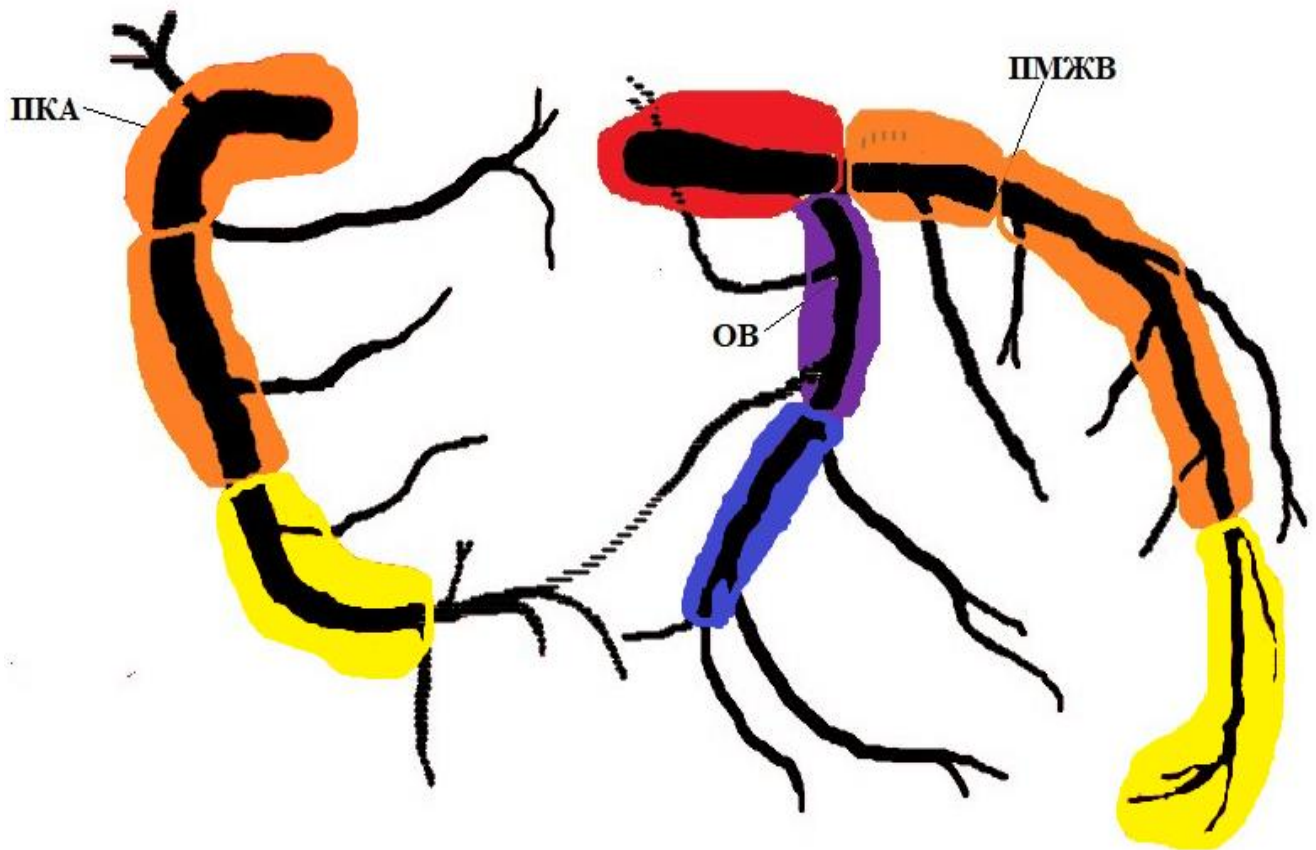
№ сегмента	Название сегмента	Старший брат (n=43)	Младший брат (n=43)	Частота совпадений у сибсов	κ	p
1	пр/3 ПКА, n(%)	10 (23,3)	10 (23,3)	8	0,739	<0,001*
2	ср/3 ПКА, n(%)	19 (44,2)	17 (39,5)	15	0,714	<0,001*
3	дист/3 ПКА, n(%)	8 (18,6)	10 (23,2)	5	0,440	0,004*
4	ЗМЖВ, n(%)	7 (16,3)	5 (11,6)	3	0,422	0,005*
5	ствол ЛКА, n(%)	7 (16,3)	5 (11,6)	5	0,817	<0,001*

Продолжение Таблицы 6

6	пр/3 ПМЖВ, n(%)	25 (58,1)	23 (53,4)	21	0,718	<0,001*
7	ср/3 ПМЖВ, n(%)	19 (44,2)	20 (46,5)	16	0,672	<0,001*
8	дист/3 ПМЖВ, n(%)	3 (7)	1 (2,7)	1	0,482	<0,001*
9	ДВ 1, n(%)	11 (25,6)	9 (21)	3	0,091	0,549
10	ДВ 2, n(%)	2 (4,7)	1	1	0,656	<0,001*
11	пр/3 ОВ, n(%)	11 (25,6)	9 (21)	2	-0,039	0,795
12	ИВ, n(%)	3 (7)	2 (4,7)	0	-0,059	0,692
12а	ВТК 1, n(%)	5 (11,6)	3 (7)	1	0,178	0,224
13	дист/3 ОВ, n(%)	11 (25,6)	9	3	0,091	0,549

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

пр/3 – проксимальная треть; ср/3 – средняя треть; дист/3 – дистальная треть; ПКА – правая коронарная артерия; ЗМЖВ – задняя межжелудочковая ветвь; ЛКА – левая коронарная артерия; ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь; ДВ 1 – 1-я диагональная ветвь; ДВ 2 – 2-я диагональная ветвь; ОВ – огибающая ветвь; ИВ – интермедиарная ветвь; ВТК – ветвь тупого края



к	< 0 отсутствие согласия	0-0,2 слабое	0,21-0,4 среднее	0,41-0,6 умеренное	0,61-0,8 хорошее	0,81-1 отличное
Цветовой индикатор						

Рисунок 3 – Схематическое изображение частоты согласия атеросклеротического поражения сегментов коронарных артерий в парах братьев

Для подтверждения влияния фактора горизонтальной наследственной отягощенности на особенности локализации атеросклеротического процесса коронарных артерий в парах сибсов, был проведен сходный сравнительный анализ ангиографических данных в контрольных парах (старший брат + контрольный неродственный младший брат), в которых отсутствовал фактор наследственной связи. Согласно результатам анализа (Таблица 7), в группе контрольных пар нами не было обнаружено статистически значимого согласия в поражении сегментов коронарных артерий.

Таблица 7 – Частота согласия атеросклеротического поражения сегментов коронарных артерий в группе контрольных пар

№ сегмента	Название сегмента	Старший брат (n=43)	Контрольная группа (n=43)	Частота совпадений	к	р
1	пр/3 ПКА, n(%)	10 (23,3)	10 (23,3)	1	-0,173	0,257
2	ср/3 ПКА, n(%)	19 (44,2)	15 (34,8)	8	0,132	0,377
3	дист/3 ПКА, n(%)	8 (18,6)	10 (23,2)	1	-0,122	0,425
4	ЗМЖВ, n(%)	7 (16,3)	4 (9,3)	1	0,076	0,620
5	Ствол ЛКА, n(%)	7 (16,3)	5 (11,6)	1	0,036	0,811
6	пр/3 ПМЖВ, n(%)	25 (58,1)	21 (48,8)	13	0,075	0,625
7	ср/3 ПМЖВ, n(%)	19 (44,2)	20 (46,5)	8	-0,079	0,606
8	дист/3 ПМЖВ, n(%)	3 (7)	1 (2,3)	0	-0,036	0,782
9	ДВ 1, n(%)	11 (25,6)	9 (21)	3	0,091	0,549
10	ДВ 2, n(%)	2 (4,7)	1 (2,3)	0	-0,032	0,823
11	пр/3ОВ, n(%)	11 (25,6)	9 (21)	2	-0,039	0,795

Продолжение Таблицы 7

12	ИВ, n(%)	3 (7)	2 (4,7)	0	-0,059	0,692
12a	ВТК 1, n(%)	5 (11,6)	3 (7)	1	0,178	0,224
13	дист/3 ОВ, n(%)	11 (25,6)	9 (21)	3	0,091	0,549
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) пр/3 – проксимальная треть; ср/3 – средняя треть; дист/3 – дистальная треть; ПКА – правая коронарная артерия; ЗМЖВ – задняя межжелудочковая ветвь; ЛКА – левая коронарная артерия; ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь; ДВ 1 – 1-я диагональная ветвь; ДВ 2 – 2-я диагональная ветвь; ОВ – огибающая ветвь; ИВ – интермедиарная ветвь; ВТК – ветвь тупого края						

Таким образом, наши данные обнаруживают в парах сибсов наличие генетически обусловленного и статистически значимого совпадения атеросклеротического поражения целого ряда сегментов коронарных артерий, с максимально высоким согласием в стволе ЛКА и в проксимальных сегментах основных ветвей коронарного русла: ПМЖВ и ПКА. В группе контрольных пар (старший брат + контрольный пациент) подобные закономерности нами выявлены не были.

3.4. Оценка тяжести поражений коронарных артерий у сибсов мужского пола

В данный анализ вошли 129 пациентов, которые были разделены на три группы. Первую и вторую группу составляли сибсы (старшие и младшие) по 43 пациента с отягощенным семейным анамнезом по ССЗ (наличием подтверждённого случая ИБС у родного брата). В третью группу вошли 43 пациента мужского пола с клиникой стенокардии напряжения и без отягощенного семейного анамнеза по ССЗ (контрольная группа). Нами было выполнено сравнение клиничко-анамнестических и ангиографических данных между группами пациентов (Таблица 8).

Таблица 8 – Сравнение клинико-anamнестических и ангиографических данных между двумя группами пациентов

Показатели	Сравниваемые группы		p
	Старшие братья (n=43)	Контрольная группа (n=43)	
Возраст, полных лет, М±SD, (95% ДИ)	60,8±9,6 (57,9-63,8)	60,3±10,1 (57,2-63,4)	0,801
Мужской пол, n (%)	43 (100)	43 (100)	-
Общий холестерин, Ме [IQR]	5,3 (5-5,9)	5,2 (4,9-6,1)	0,997
Артериальная гипертензия, n (%)	32 (74,4)	35 (81,4)	0,604
Курение, n (%)	25 (58,1)	23 (53,5)	0,664
Диабет, n (%)	11 (25,6)	11 (25,6)	1,000
ИМТ, кг/м ² , Ме [IQR]	26,6 (24,6-31,2)	29 (27-31)	0,09
Многососудистое поражение КА, n(%)	31 (72,1)	19 (44,2)	0,009*
SyntaxScore, Ме [IQR]	17 (7-26)	12 (5-16)	0,003*
Однососудистое поражение КА, n (%)	8 (18,6)	17 (39,5)	0,033*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05)
ИМТ – индекс массы тела; КА - коронарная артерия

Согласно полученным данным, изучаемые характеристики пациентов между подгруппами были сбалансированы, за исключением более частой встречаемости многососудистого поражения коронарных артерий (72,1% и 44,2%, p=0,009), более высоким SyntaxScore (p=0,003), а также более низкой встречаемости

однососудистого поражения у пациентов с отягощенным анамнезом по ССЗ (старшие братья) ($p=0,033$) по сравнению с контрольной группой.

При анализе клинико-анамнестических данных группы младших братьев и контрольной группы пациентов изучаемые характеристики были сбалансированы, за исключением статистически значимого меньшего возраста у пациентов с отягощенным анамнезом по ССЗ ($p=0,022$) (младшие братья), а также более высокого SyntaxScore ($p=0,05$) по сравнению с контрольной группой (Таблица 9).

Таблица 9 – Сравнение клинико-анамнестических и ангиографических данных между двумя группами пациентов

Показатели	Сравниваемые группы		p
	Младшие братья (n=43)	Контрольная группа (n=43)	
Возраст, полных лет, $M \pm SD$, (95% ДИ)	55 \pm 9,6 (52,4-58,3)	60,3 \pm 10,1 (57,2-63,4)	0,022*
Мужской пол, n (%)	43 (100)	43 (100)	-
Общий холестерин, Ме [IQR]	5,3 (4,7-6,2)	5,2 (4,9-6,1)	0,948
Артериальная гипертензия, n (%)	32 (74,4)	35 (81,4)	0,604
Курение, n (%)	23 (53,5)	23 (53,5)	1,000
Диабет, n (%)	7 (16,3)	11 (25,6)	0,157
ИМТ, кг/м ² , Ме [IQR]	27,7 (25-30)	29 (27-31)	0,095
Многососудистое поражение КА, n (%)	26 (60,5)	19 (44,2)	0,131

Продолжение Таблицы 9

SyntaxScore, Ме [IQR]	15,5 (7-21,3)	12 (5-16)	0,05*
Однососудистое поражение КА, n (%)	12 (27,9)	17 (39,5)	0,254
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) ИМТ – индекс массы тела; КА – коронарная артерия			

Несмотря на сопоставимую встречаемость факторов развития ССЗ в сравниваемых группах, встречаемость многососудистого поражения чаще отмечалась в группе пациентов с отягощённым семейным анамнезом по ССЗ. Можно предположить, что тяжесть поражения коронарного русла в группе исследуемых sibсов определялась преимущественно за счёт наличия генетической предрасположенности.

Согласно полученным данным, пациенты с отягощенным семейным анамнезом по ССЗ (старшие братья) реже страдают от однососудистого поражения коронарных артерий по сравнению с контрольной группой ($p=0,033$), однако чаще страдают поражением более 3х сосудов ($p=0,03$) по сравнению с контрольной группой (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнение встречаемости поражения одной, двух, трех и более коронарных артерий в зависимости от наличия семейной предрасположенности среди исследуемых групп пациентов

Количество пораженных коронарных артерий	Все пациенты, n (%)	Старшие братья, n (%)	Контрольная группа, n (%)	p	ОШ (95% ДИ);
1	25 (29,1)	8 (18,6)	17 (39,5)	0,033*	0,35 (0,13-0,93)
2	22 (25,6)	10 (23,3)	12 (27,9)	0,621	0,78 (0,3-2,1)

Продолжение Таблицы 10

3	19 (22,1)	13 (30,2)	6 (14)	0,12	2,7 (0,9-7,9)
≥3	9 (10,5)	8 (18,6)	1 (2,3)	0,03*	9,6 (1,15-80,5)
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05) ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал					

Пациенты с отягощенным семейным анамнезом по ССЗ (младшие братья) чаще страдают трехсосудистым поражением КА (p=0,013) по сравнению с контрольной группой (Таблица 11).

Таблица 11 – Сравнение встречаемости поражения одной, двух, трех и более коронарных артерий в зависимости от наличия семейной предрасположенности среди исследуемых групп пациентов

Количество пораженных коронарных артерий	Все пациенты, n (%)	Младшие братья, n (%)	Контрольная группа, n (%)	p	ОШ (95% ДИ);
1	29 (33,7)	12 (27,9)	17 (39,5)	0,254	0,6 (0,24-1,5)
2	17 (19,8)	5 (11,6)	12 (27,9)	0,1	0,3 (0,1-1,1)
3	22 (25,6)	16 (37,2)	6 (14)	0,013*	3,6 (1,3-10,5)
≥3	6 (7)	5 (11,6)	1 (2,3)	0,202	5,5 (0,62-49,5)
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05) ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал					

Согласно полученным данным, между анализируемыми подгруппами родных братьев не было разницы в распространенности поражения коронарного русла (Таблица 12).

Таблица 12 – Сравнение встречаемости поражения одной, двух, трех и более коронарных артерий в зависимости от наличия семейной предрасположенности среди исследуемых групп пациентов

Количество пораженных коронарных артерий	Все пациенты, n (%)	Старшие братья, n (%)	Младшие братья, n (%)	p	ОШ (95% ДИ);
1	20 (23,3)	8 (18,6)	12 (27,9)	0,307	0,59 (0,2-1,6)
2	15 (17,4)	10 (23,3)	5 (11,6)	0,255	2,3 (0,7-7,4)
3	29 (33,7)	13 (30,2)	16 (37,2)	0,494	0,7 (0,3-1,8)
≥3	13 (15,1)	8 (18,6)	5 (11,6)	0,549	1,7 (0,5-5,8)

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05)
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

На следующем этапе анализа группы сибсов были объединены в общую группу пациентов мужского пола с горизонтальной наследственной отягощенностью по ИБС (по линии родного брата). Контрольная группа пациентов состояла из тех же пациентов мужского пола без отягощенного семейного анамнеза по ИБС. Нами было выполнено сравнение клинико-anamнестических и ангиографических данных между двумя группами пациентов (Таблица 13).

Таблица 13 – Сравнение клинико-anamнестических и ангиографических данных между двумя группами пациентов

Показатели	Сравниваемые группы		p
	Сибсы (n=86)	Контрольная группа (n=43)	
Возраст, полных лет, M±SD, (95% ДИ)	58,1±9,9 (55,9-60,2)	60,3±10,1 (57,2-63,4)	0,237
Мужской пол, n (%)	86 (100)	43 (100)	-

Продолжение Таблицы 13

Общий холестерин, Ме [IQR]	5,3 (4,8-6,1)	5,2 (4,9-6,1)	0,972
Артериальная гипертензия, n (%)	64 (74,4)	35 (81,4)	0,377
Курение, n (%)	48 (55,8)	23 (53,5)	0,802
Диабет, n (%)	18 (20,9)	11 (25,6)	0,485
ИМТ, кг/м ² , Ме [IQR]	27 (24,7-30,4)	29 (27-31)	0,06
Многососудистое поражение КА, n(%)	57 (66,3)	19 (44,2)	0,016*
SyntaxScore, Ме [IQR]	16 (7-25)	12 (5-15,5)	0,004*
Однососудистое поражение КА, n (%)	20 (23,3%)	17 (39,5%)	0,05*
Примечание: * – статистически значимая разница (p<0,05) ИМТ – индекс массы тела; КА – коронарная артерия			

Согласно результатам анализа, сравниваемые группы были сбалансированы среди таких клинико-anamнестических данных как: возраст, артериальная гипертензия, курение, общий холестерин и наличие диабета. При сравнении ИМТ между подгруппами отмечается некоторая тенденция к различию среди показателей, однако без статистической разницы – (p=0,06).

При анализе ангиографических данных демонстрируется более высокая встречаемость многососудистого поражения коронарных артерий в группе сибсов с горизонтальной наследственной отягощенностью по ИБС (66,3% и 44,2%, p=0,016). Значение анатомической шкалы оценки риска SyntaxScore также достоверно выше среди пациентов исследуемой группы, по сравнению с группой контроля (Ме [IQR]: 16 [7-25] и 12 [5-15,5], p=0,004). Однососудистые поражения КА (23,3% и 39,5%, p=0,05) достоверно реже встречались в группе сибсов.

Учитывая изначальные данные о схожей распространенности факторов риска развития ИБС (АГ, СД, уровень холестерина, ИМТ), можно предположить, что тяжесть поражения коронарного русла в группе исследуемых определялась преимущественно за счёт наличия генетической предрасположенности.

Используя модели бинарной логистической регрессии, была проанализирована связь между наличием семейной предрасположенности и многососудистым поражением по сравнению с однососудистым поражением. Была проведена корректировка с учетом возраста, уровнем общего холестерина, наличием артериальной гипертензии, курением, диабетом, индексом массы тела (Таблицы 14-15).

Таблица 14 – Сравнение встречаемости однососудистого и многососудистого поражения среди исследуемых групп пациентов

Количество пораженных коронарных артерий	Все пациенты, n (%)	Сибсы, n (%)	Контрольная группа, n (%)	COR (95% CI); p	AOR* (95% CI); P
1	37 (28,7%)	20 (23,3%)	17(39,5%)	—(эталон)	—
≥2	92 (71,3%)	66 (76,7%)	26 (60,5%)	2,16 (1,00-4,75), p=0,05	2,22 (1,02-5,1), p=0,048
Примечание: * – скорректировано для возраста, уровня общего холестерина, наличия артериальной гипертензии, курения, диабета, индекса массы тела ИБС – ишемическая болезнь сердца					

Таблица 15 – Сравнение встречаемости поражения одной, двух, трех и более коронарных артерий в зависимости от наличия горизонтальной наследственной отягощенности по ИБС среди исследуемых групп пациентов

Количество пораженных коронарных артерий	Все пациенты, n (%)	Сибсы, n (%)	Контрольная группа, n (%)	COR (95% CI); p	AOR* (95% CI); P
1	37 (28,7%)	20 (23,3%)	17(39,5%)	—(эталон)	—

Продолжение Таблицы 15

2	27 (20,9%)	15 (17,4%)	12 (27,9%)	1,063 (0,392- 2,88), p=0,905	1,2 (0,4- 3,5), p=0,735
3	35 (27,1%)	29 (33,7%)	6 (13,9%)	4,11 (1,38- 12,23) p=0,009	4,37 (1,38- 13,8), p=0,012
≥3	14 (10,8%)	13 (15,1%)	1 (2,3%)	11,1 (1,3- 93,4) p=0,01	13,17 (1,35- 127,9), p=0,026
Примечание: * – скорректировано для возраста, уровня общего холестерина, наличия артериальной гипертензии, курения, диабета, ИМТ ИБС – ишемическая болезнь сердца					

Согласно проведенному анализу, наличие семейной предрасположенности по ишемической болезни сердца у пациентов мужского пола по линии родного брата значительно увеличивает шанс многососудистого поражения коронарного русла (COR: 2,16 (1,00-4,75), p=0,05, AOR: 2,22 (1,02-5,1), p=0,048), по сравнению с группой контроля.

Согласно данным, наличие семейной предрасположенности по ишемической болезни сердца у пациентов мужского пола по линии родного брата незначимо увеличивает шанс двухсосудистого поражения коронарного русла, по сравнению с шансом однососудистого поражения (COR: 1,063 (0,392-2,88), p=0,905, AOR: 1,2 (0,4-3,5), p=0,735). Однако, наличие горизонтальной предрасположенности по ИБС значительно увеличивает шанс поражения трех коронарных артерий у пациента, по сравнению с шансом поражения одной КА (COR: 4,11 (1,38-12,23) p=0,009, AOR: 4,37 (1,38-13,8), p=0,012), а также значительно увеличивает шанс поражения более чем 3-х коронарных артерий, по сравнению с шансом однососудистого поражения (COR: 11,1 (1,3-93,4) p=0,01, AOR: 13,17 (1,35-127,9), p=0,026).

Наше исследование, в которое было включено 86 пациентов с наличием подтвержденного случая ИБС у родного брата, продемонстрировало, что

горизонтальная наследственная отягощенность по ИБС достоверно предполагает более высокий шанс тяжелого (многососудистого) поражения коронарного русла по сравнению с шансом однососудистого поражения независимо от традиционных факторов риска (COR: 2,16 (1,00-4,75), $p=0,05$, AOR: 2,22 (1,02-5,1), $p=0,048$). Горизонтальная наследственная отягощенность по ИБС является независимым маркером ускоренного атеросклероза, который способствует развитию тяжелых форм ИБС у пациентов.

Наши результаты актуальны для клиницистов, лечащих пациентов с генетической предрасположенностью к ИБС. Известно, что данные пациенты имеют высокую частоту сердечно-сосудистых событий, сопоставимую по величине с частотой, наблюдаемой при сахарном диабете, эквиваленте ИБС [82]. Несмотря на то, что точные механизмы форсированного развития ИБС остаются неизвестными, можно предположить, что плохо контролируемые модифицируемые факторы риска ИБС, наряду с генетической предрасположенностью к атеросклерозу, вероятно, способствуют развитию данного процесса.

У сибсов с горизонтальной наследственной отягощенностью по ИБС по линии родного брата достоверно более высокий шанс многососудистого характера поражения коронарных артерий по сравнению с пациентами мужского пола без отягощенного семейного анамнеза. Указанная закономерность демонстрирует значимую достоверность результатов исследования и при корректировке с учетом традиционных факторов риска ИБС.

3.5. Оценка идентичности характеристик атеросклеротического поражения коронарных артерий у родных братьев

На следующем этапе исследования был проведен анализ согласия характеристик коронарного атеросклероза у сибсов мужского пола (Таблица 16).

Таблица 16 – Частота согласия характеристик атеросклеротического поражения коронарных артерий у сибсов

Характеристика		Все	Старший брат (n=43)	Младший брат (n=43)	Частота совпадений у сибсов	κ	p
Характер поражения коронарных артерий	Наличие окклюзии, n (%)	28 (32,6)	15 (34,9)	13 (30,2)	6	0,155	0,307
	Бифуркация, n (%)	56 (65,1)	29 (67,4)	27 (62,8)	23	0,489	0,001*
	Устьевое поражение, n (%)	7 (8,1)	3 (7)	4 (9,3)	3	0,845	<0,001
	Извитость, n (%)	16 (18,6)	9 (20,9)	7 (16,3)	7	0,847	<0,001*
	Длина поражения более 20 мм, n (%)	59 (68,6)	32 (74,4)	27 (62,8)	23	0,309	0,036*
	Выраженный кальциноз, n (%)	49 (57)	28 (65,1)	21 (48,8)	16	0,215	0,137
	Тромбоз, n (%)	9 (10,5)	3 (7)	6 (14)	2	0,387	0,006*
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05) κ – коэффициент согласия							

Согласно полученным данным, было обнаружено статистически значимое согласие в парах сибсов при анализе данных о характере поражений коронарных артерий, таких как бифуркационное поражение ($\kappa=0,489$, $p=0,001$), устьевое поражение ($\kappa=0,845$, $p<0,001$), извитость ($\kappa=0,847$, $p<0,001$), длина поражения более 20 мм ($\kappa=0,309$, $p=0,036$), тромбоз коронарных артерий ($\kappa=0,387$, $p=0,006$).

Был проведен сходный сравнительный анализ ангиографических данных в контрольных парах (Таблицы 17-18).

Таблица 17 – Частота согласия характеристик атеросклеротического поражения коронарных артерий в контрольных парах

Характеристика		Все	Старший брат (n=43)	Контрольная группа (n=43)	Частота совпадений	к	р
Поражение коронарных артерий	Наличие окклюзии, n (%)	36 (41,9)	15 (34,9)	21 (48,8)	8	0,063	0,666
	Бифуркация, n (%)	57 (66,3)	29 (67,4)	28 (65,1)	20	0,116	0,446
	Устьевое поражение, n (%)	6 (7)	3 (7)	3 (7)	1	0,283	0,06
	Извитость, n (%)	15 (17,4)	9 (20,9)	6 (14)	2	0,119	0,421
	Длина поражения более 20 мм, n (%)	54 (62,8)	32 (74,4)	22 (51,2)	17	0,06	0,661
	Выраженный кальциноз, n (%)	42 (48,8)	28 (65,1)	14 (32,6)	11	0,159	0,198
	Тромбоз, n (%)	13 (15,1)	3 (7)	10 (23,3)	2	0,224	0,065
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) к – коэффициент согласия							

Таблица 18 – Частота согласия характеристик атеросклеротического поражения коронарных артерий в контрольных парах

Характеристика	Все	Младший брат (n=43)	Контрольная группа (n=43)	Частота совпадений	к	р
Наличие окклюзии, n (%)	34 (39,5)	13 (30,2)	21 (48,8)	8	0,155	0,273
Бифуркация, n (%)	55 (64)	27 (62,8)	28 (65,1)	16	0,197	0,131
Устьевое поражение, n (%)	7 (8,1)	4 (9,3)	3 (7)	1	0,224	0,137

Продолжение Таблицы 18

Извитость, n (%)	13 (15,1)	7 (16,3)	6 (14)	2	0,185	0,223
Длина поражения более 20 мм, n (%)	49 (57)	27 (62,8)	22 (51,2)	15	0,111	0,454
Выраженный кальциноз, n (%)	35 (40,7)	21 (48,8)	14 (32,6)	8	0,109	0,449
Тромбоз, n (%)	16 (18,6)	6 (14)	10 (23,3)	1	-0,06	0,680
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) к – коэффициент согласия						

Согласно результатам анализа (Таблицы 17-18), в группе контрольных пар нами не было обнаружено статистически значимого согласия в характеристиках поражений сегментов коронарных артерий.

3.6. Согласие поражений периферических артерий у родных братьев

При анализе согласия поражений периферических артерий у сибсов мужского пола было обнаружено статистически значимое согласие при анализе распространенности поражений периферических артерий, в том числе поражений сонных артерий ($\kappa=0,659$, $p < 0,001$), артерий нижних конечностей ($\kappa=0,597$, $p < 0,001$), поражений почечных артерий ($\kappa=0,372$, $p=0,002$) (Таблица 19).

Таблица 19 – Частота согласия поражений периферических артерий у сибсов мужского пола

Характеристика	Все	Старший брат (n=43)	Младший брат (n=43)	Частота совпадений	к	р
Поражение сонных артерий, n (%)	14 (16,3)	7 (16,3)	7 (16,3)	5	0,659	<0,001*

Продолжение Таблицы 19

Поражение сонных артерий, n (%)	14 (16,3)	7 (16,3)	7 (16,3)	5	0,659	<0,001*
Поражение артерий нижних конечностей, n (%)	15 (17,4)	8 (18,6)	7 (16,3)	5	0,597	<0,001*
Поражение почечных артерий, n (%)	5 (5,8)	4 (9,3)	1 (2,3)	1	0,377	0,002*
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) к – коэффициент согласия						

Был проведен сходный сравнительный анализ данных в контрольных парах (Таблицы 20-21).

Таблица 20 – Частота согласия поражений периферических артерий в контрольных парах

Характеристика		Все	Старший брат (n=43)	Контрольная группа (n=43)	Частота совпадений	к	р
Поражение периферических сосудов	Поражение сонных артерий, n (%)	11 (12,8)	7 (16,3)	4 (9,3)	0	-0,134	0,354
	Поражение артерий нижних конечностей, n (%)	12 (14)	8 (18,6)	4 (9,3)	1	0,05	0,730
	Поражение почечных артерий, n (%)	5 (5,8)	4 (9,3)	1 (2,3)	0	-0,039	0,746
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) к – коэффициент согласия							

Таблица 21 – Частота согласия поражений периферических артерий в контрольных парах

Характеристика		Все	Младший брат (n=43)	Контрольная группа (n=43)	Частота совпадений	к	р
Поражение периферических сосудов	Поражение сонных артерий, n (%)	11 (12,8)	7 (16,3)	4 (9,3)	0	- 0,134	0,354
	Поражение артерий нижних конечностей, n (%)	11 (12,8)	7 (16,3)	4 (9,3)	1	0,07	0,323
	Поражение почечных артерий, n (%)	2 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,3)	0	- 0,024	0,876
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) к – коэффициент согласия							

Согласно результатам анализа (Таблицы 20-21), в группе контрольных пар нами не было обнаружено статистически значимого согласия в поражениях периферических артерий.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе мы исследовали гипотезу о том, что анатомия коронарных артерий и локализация коронарного атеросклероза могут иметь генетическую составляющую. В работе проведен анализ коронароангиографий 86 сибсов – или 43 пары братьев. Полученные результаты показывают, что целый ряд анатомических и атеросклеротических характеристик коронарного русла вероятнее всего имеют наследственную детерминанту. Степень вклада наследственного детерминирования для различных анатомических участков коронарных артерий не одинаковая. В частности, среди сибсов выше анатомическая повторяемость для ствола ЛКА, как и для проксимальных сегментов основных стволов коронарных ветвей. Насколько нам известно, это первое исследование, анализирующее наследственный вклад в анатомию коронарных артерий, как и в локализацию возможного коронарного атеросклероза у сибсов мужского пола.

До сих пор лишь в нескольких работах были описаны коронароангиографические данные у пар близнецов с ИБС. По данным обзора доступной литературы у 9 из 12 пар монозиготных близнецов отмечалось согласие проксимальных поражений коронарных артерий, тогда как только у 3 из 12 близнецов совпадали дистальные поражения венечных артерий [18,19,20]. Причина различной степени наследуемости проксимальных и дистальных поражений остается малоизученной. Известно, что проксимальные и дистальные сегменты коронарных артерий в процессе эмбриогенеза венечных сосудов имеют различное происхождение [137]. В то время как проксимальные порции коронарных артерий образуются в виде зачатков на стенках артериального ствола, дистальные сегменты развиваются, как и субэпикардальная сосудистая сеть. В попытке объяснить общие черты развития атеросклероза у братьев нельзя не упомянуть о потенциальной определяющей роли сходных локальных гемодинамических факторов, которые вследствие общих анатомических черт в дальнейшем и определяют сходный характер внутрикоронарной гемодинамики (т.н. «распределенный стресс» (англ. share-stress) стенки сосуда), а, как следствие и

существование общих наиболее уязвимых для атеросклероза локализаций [138,139].

В нескольких опубликованных работах изучалась взаимосвязь между отягощенной наследственностью по ССЗ и субклиническими формами ИБС на основании скрининга МСКТ коронарного кальция. Так, Parikh и соавт. [140] продемонстрировали, что семейный анамнез ССЗ был связан с увеличением риска субклинической формы ИБС, определенной по степени кальциноза коронарных артерий. В другой работе, Otaki и соавт. [141] проспективно оценили группу молодых пациентов ($n = 6308$, мужчины в возрасте <55 лет и женщины в возрасте <65 лет), которым выполняли КТ коронарных артерий при подозрении на ИБС. Они обнаружили, что по сравнению с пациентами без отягощенного семейного анамнеза, пациенты с указанным фактором риска имели более высокую распространенность ИБС (40% против 30%; $P < 0,001$), в том числе и более высокую частоту обнаружения значимых поражений венечных артерий (11% против 7%; $P < 0,001$) на КТ КА. В другом исследовании Sunman и соавт. [142] обследовали пациентов ($n = 349$; средний возраст $57,8 \pm 10,8$ лет), которым выполняли МСКТ КА по поводу подозрения на ИБС, и обнаружили, что наследственная отягощенность по ССЗ была связана с более высокой частотой ИБС и предрасположенностью к стенозу передней межжелудочковой ветви (79,8% против 58,0%; $P = 0,013$) и огибающей ветви (42,3% против 30,4%; $P = 0,021$) левой коронарной артерии. Вышеуказанные исследования были сосредоточены на лицах с относительно низким уровнем риска ИБС, которым проводилось МСКТ КА, при этом влияние горизонтальной наследственной отягощенности на особенности атеросклеротического процесса не рассматривалось.

Атеросклероз рассматривается как генерализованное заболевание. Например, поражение периферических и коронарных артерий взаимосвязаны друг с другом. У большинства пациентов в атеросклеротический процесс вовлекается сразу несколько артериальных бассейнов. Однако у некоторых людей отмечаются монофокальные поражения артериальной системы [143,144]. Общегеномные ассоциативные исследования (GWASs) продемонстрировали, что генетические

варианты на хромосоме 9p21 связаны не только с ИБС, но и с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), аневризмой брюшной аорты и поражениями периферических артерий. При этом, патогенетические механизмы изучены не до конца. Другие варианты генов связаны только ИБС, но не с ОНМК [145]. Таким образом, возможно, что различные варианты генов могут избирательно предрасполагать к определенным проявлениям атеросклероза. Знание наследственных рисков, связанных с конкретным артериальным бассейном, может быть использовано в клинической практике при выявлении лиц с повышенным риском развития различных атеросклеротических заболеваний. Такие сведения могут помочь клиницистам отбирать лиц для скрининговых лабораторно-инструментальных исследований.

Результаты нашего исследования подчеркивают важность фактора наследственной отягощенности по ИБС среди sibсов, что может насторожить клиницистов по отношению к пациентам с высоким риском ускоренного развития атеросклероза, которым могут быть полезны рекомендации по здоровому образу жизни или профилактическому лечению до того, как атеросклероз разовьется или прогрессирует до клинически значимого состояния. Результаты исследования могут помочь выявлять пациентов с ИБС, которым будет показано, в первую очередь, неинвазивные методы визуализации коронарных артерий для рутинного скрининга сердечно-сосудистых заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши результаты могут быть полезны при формировании новых стратегий скрининга у родственников пациентов с ИБС. Сосредоточение внимания на наиболее наследуемых проявлениях ИБС может быть эффективной мерой для обнаружения наследственных факторов предрасположенности к таким сложным заболеваниям. Фактически, высокая наследуемость атеросклероза проксимальных сегментов коронарных артерий может иметь важное клиническое значение, в том числе для прогнозирования риска ИБС у родственников этих пациентов. При этом, ключевая роль диагностического исследования при скрининге этой категории пациентов должна быть отведена МСКТ коронарных артерий.

Несмотря на то, что точные механизмы форсированного развития ИБС остаются неизвестными, можно предположить, что слабо контролируемые модифицируемые факторы риска ИБС, наряду с генетической предрасположенностью к ССЗ, способствуют ускоренному развитию коронарного атеросклероза. По результатам нашего исследования, пациентам с горизонтальной наследственной отягощенностью по ИБС, вероятно, следует рекомендовать ранний скрининг и внедрение усиленного контроля факторов риска ИБС, что может привести к замедлению развития тяжелых поражений коронарных артерий.

ВЫВОДЫ

1. Горизонтальная наследственная отягощенность по ССЗ является независимым и значимым фактором риска ИБС в группе сибсов мужского пола.

2. У родных братьев средние индексы анатомической идентичности достоверно выше по сравнению с контрольными неродственными парами (Me: 0,92 (0,88-0,96) и 0,84 (0,8-0,88), $p < 0,001$).

3. У родных братьев средние индексы атеросклеротической идентичности достоверно выше по сравнению с контрольными неродственными парами (Me: 0,88 (0,88-0,92) и 0,8 (0,72-0,86), $p < 0,001$).

4. Максимально высокая вероятность идентичного поражения в родственных парах (сибсов) отмечается в стволе ЛКА и в проксимальных сегментах ПМЖВ и ПКА.

5. У родных братьев достоверно более высокий шанс многососудистого характера поражения коронарных артерий по сравнению с пациентами мужского пола без отягощенного семейного анамнеза.

6. При наличии документированного атеросклеротического поражения коронарных артерий у старшего брата клинические проявления коронарной болезни у младшего брата носят более злокачественный характер.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оформлении медицинской документации раздел *Anamnesis vitae* необходимо дополнить обязательной информацией о наличии ССЗ у родных братьев как наиболее значимого наследственного фактора риска ИБС.

2. На основе медицинских баз данных с использованием современных информационных технологий рекомендовано внедрение программ оповещения родственников первой степени родства пациентов с подтвержденным диагнозом ИБС.

3. Рекомендовано разработать программы раннего скрининга ССЗ с учетом информации о важности горизонтальной наследственной отягощенности по ИБС.

4. При проведении кардиологического обследования лиц с подтвержденной горизонтальной наследственной отягощенностью по ИБС рекомендована стратегия первичной визуализации коронарных артерий (МСКТ КА).

5. У пациентов с горизонтальной наследственной отягощенностью по ИБС особо рекомендован контроль модифицируемых факторов риска ССЗ с формированием устойчивых навыков здорового образа жизни.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример № 1. Пациент С. в возрасте 46 лет поступил в НПЦИК с жалобами на давящие боли в грудной клетке при ходьбе. При обследовании на КАГ выявлен стеноз ПМЖВ в среднем сегменте, проведено стентирование с хорошим ангиографическим результатом.

Младший брат Г. поступил в возрасте 43 лет с давящими болями в области сердца на фоне пароксизма ФП. На фоне подобранной антиаритмической терапии перебои в работе сердца регрессировали. При суточном ЭКГ мониторинге зарегистрированы эпизоды депрессии сегмента ST. При обследовании на КАГ гемодинамически значимые стенозы не выявлены.

При этом, несмотря на расхождение по наличию и локализации коронарного атеросклероза, у данной пары сибсов отмечается идентичная анатомия огибающих ветвей, представленных развитыми ВТК и визуализируется интрамиокардиальный ход ПМЖВ в среднем сегменте у обоих братьев (Рисунки 4,5).



С.

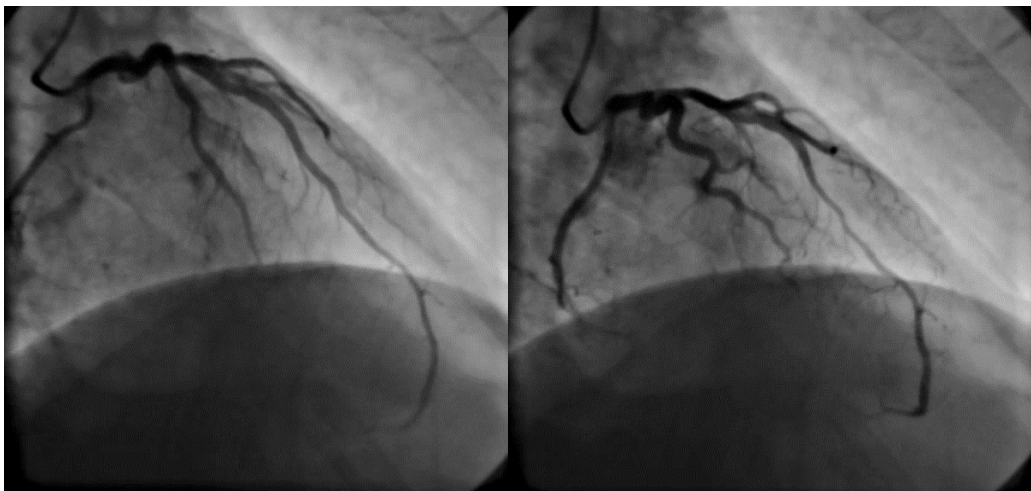
Г.

Примечание: С. – старший брат; Г. – младший брат

Рисунок 4 - Близкая анатомия коронарных артерий (в т.ч. развитая ветвь тупого края)



С.

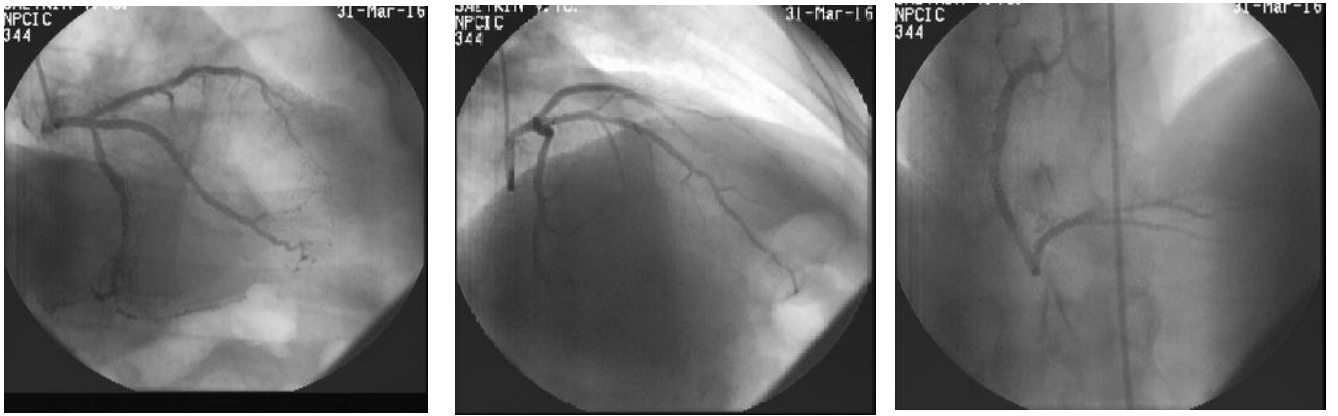


Г.

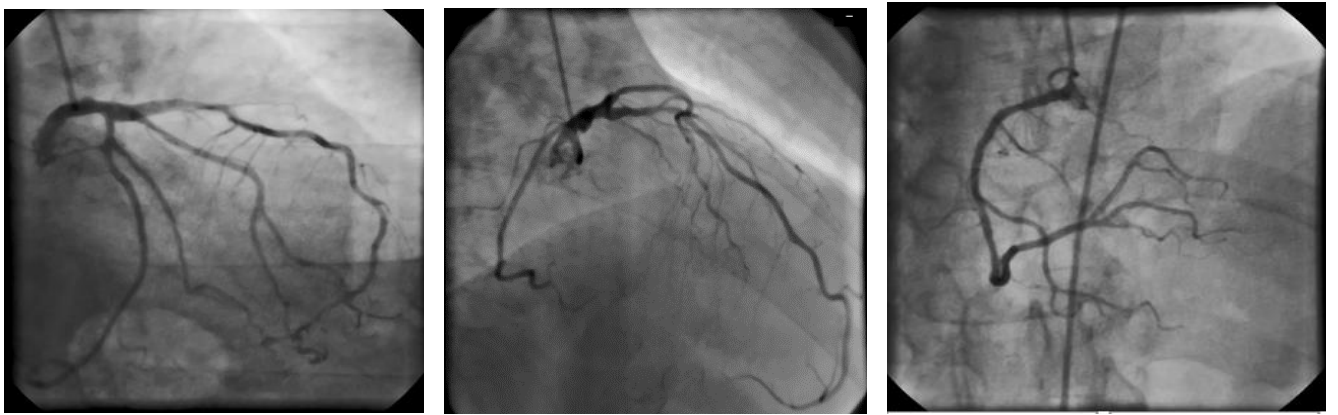
Примечание: С. – старший брат; Г. – младший брат

Рисунок 5 - Интрамиокардиальный ход ПМЖВ в среднем сегменте

Клинический пример № 2. Братья В. и Н. в плановом порядке обследовались в НПЦИК с клиникой стенокардии напряжения II ФК. Пациенты госпитализировались с разницей в 3 года в возрасте 65 лет. Обоим пациентам в ходе комплексного клиничко-инструментального исследования проводилась визуализация коронарных артерий в виде коронароангиографий. У сибсов отмечается развитые промежуточные ветви коронарных артерий и визуализируются пограничные стенозы проксимальных сегментов ПМЖВ (Рисунок 6). Пациентам подобрана оптимальная медикаментозная терапия, рекомендован усиленный контроль модифицируемых факторов риска ИБС.



В.



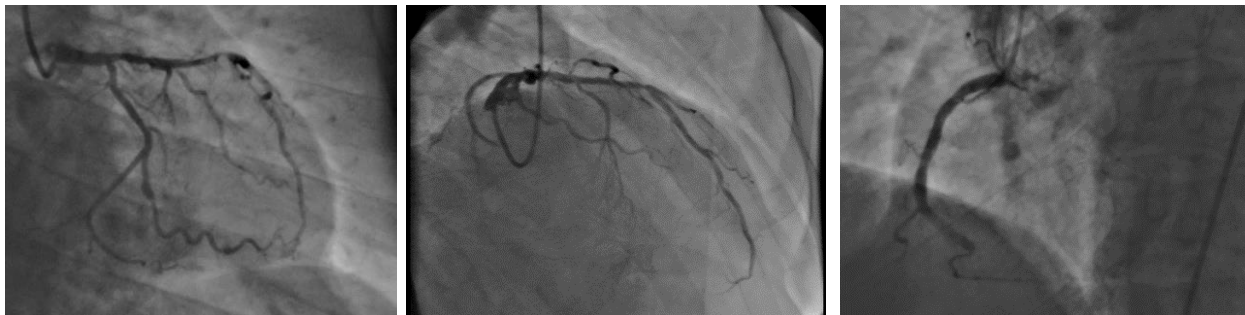
H.

Примечание: В. – старший брат; H. – младший брат

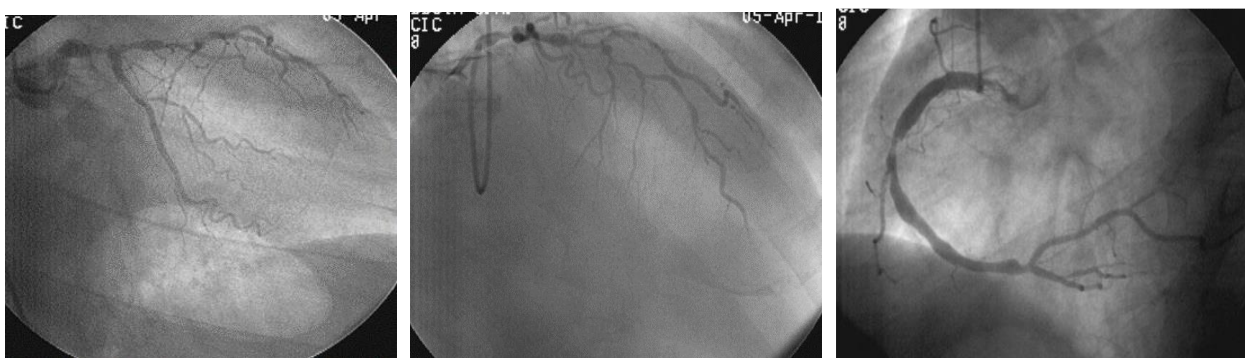
Рисунок 6 - Хорошо развитая интермедиарная ветвь, стеноз проксимального сегмента передней межжелудочковой ветви

Клинический пример № 3. Сибсы А. и С. – однояйцевые близнецы. У данных пациентов по результатам обследований факторы риска ИБС, такие как артериальная гипертензия, курение и сахарный диабет отсутствуют. Анализы липидного спектра в норме. Старший брат А. поступил в возрасте 64 лет с ОКС с подъемом сегмента ST (задне-диафрагмальный инфаркт миокарда). В системе ЛКА – множественные поражения коронарного русла.

Младший брат С. поступил с клиникой стенокардии напряжения III ФК в возрасте 67 лет. На КАГ также отмечается многососудистый характер поражения коронарных артерий (Рисунок 7). Кроме того, у обоих братьев визуализируются дилатированные на всем протяжении ПКА.



A.



C.

Рисунок 7 - Многососудистое поражение у обоих близнецов

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД - артериальное давление

АО - абдоминальное ожирение

АКШ - аортокоронарное шунтирование

АнИ - анатомическая идентичность

АтИ - атеросклеротическая идентичность

ароВ - аполипопротеин В

ВТК - ветвь тупого края

ГТГ - гипертриглицеридемия

ДВ 1 - 1-я диагональная ветвь

ДВ 2 - 2-я диагональная ветвь

ДИ – доверительный интервал

ЗБВ - заднебоковая ветвь

ЗМЖВ - задняя межжелудочковая ветвь

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИМ - инфаркт миокарда

КА - коронарная артерия

КАГ - коронароангиография

ЛКА - левая коронарная артерия

Лп (а) - липопротеид(а)

ЛПВП - липопротеиды высокой плотности

ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности

ЛППП - липопротеиды промежуточной плотности

ЛПНП - липопротеиды низкой плотности

МВ - маргинальная ветвь

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НПЦ ИК - Научно-практический центр интервенционной
кардиоангиологии

НС - нестабильная стенокардия

ОИМ - острый инфаркт миокарда

ОВ - огибающая ветвь

ок-ЛПНП - Окислительно-модифицированные липопротеины низкой

плотности

ОКС - острый коронарный синдром

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

ОПЖ - ожидаемая продолжительность жизни

ОТ – окружность талии

ОХС - общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПКА - правая коронарная артерия

ПМЖВ - передняя межжелудочковая ветвь

СД - сахарный диабет

СН - сердечная недостаточность

СПС - Стандартизированные показатели смертности

ССР - сердечно-сосудистый риск

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ТАГ - триацилглицериды

ИАНИ - индекс анатомической идентичности

ИАТИ - индекс атеросклеротической идентичности

ИВ – интермедиарная ветвь

ИМТ - индекс массы тела

ФВ - фракция выброса

ФР - фактор риска

ХМ - хиломикроны

ХС - холестерин

ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС - частота сердечных сокращений

ШГР - шкале генетического риска

BUDAPEST-GLOBAL - Burden of Atherosclerotic Plaques Study in Twins-Genetic Loci and the Burden of Atherosclerotic Lesions

CAD Consortium - Coronary Artery Disease Consortium

GWAS - genome-wide association studies (полногеномный поиск ассоциаций)

FHS - Framingham Heart Study (Фрэмингемское кардиологическое исследование)

INTERHEART - A Global Case-Control Study of Risk Factors for Acute Myocardial Infarction (глобальное исследование факторов риска острого инфаркта миокарда методом случай-контроль)

M±SD - Mean±Standard Deviation (среднее±стандартное отклонение)

MACCE - Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events (большие неблагоприятные кардиальные и цереброваскулярные события)

MACE - Major Adverse Cardiac Events (большие неблагоприятные кардиальные события)

Me - Mediana (медиана)

NATION - распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России

OR - Odds Ratio (отношение шансов)

Q-RISK - Cardiovascular Risk Score

(Q1; Q3) - Interquartile Range (межквартильный интервал)

PESA - Progression of Early Subclinical Atherosclerosis

RR - Relative Risk (относительный риск)

SCORE - Systematic Coronary Risk Evaluation

SYNTAX - Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе / С.А. Бойцов, А.Е. Демкина, Е.В. Ощепкова, Ю.А. Долгушева // Кардиология. - 2019. - Т. 59. - № 3. - С. 53-59.
2. Шляхто, Е.В. Сердечно-сосудистые заболевания в XXI веке: новые вызовы и новые решения / Е.В. Шляхто // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2012. - Т.67. - № 5. - С. 13.
3. Global burden of cardiovascular diseases writing group. global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study / G.A. Roth, G.A. Mensah, C.O. Johnson, [et al.] // J Am Coll Cardiol. - 2020. - Vol. 76. - № 25. - P. 2982-3021.
4. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2) / Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова, А.Э. Имаева, А.В. Капустина, Г.А. Муромцева [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2019. - Т. 15. - № 4. - С. 450-466.
5. Молекулярные и генетические механизмы атеросклероза и ишемической болезни сердца / О.А. Беркович, Е.А. Баженова, Е.В. Волкова, [и др.] // Медицинский академический журнал. - 2007. - Т. 7. - № 3. - С. 50-58.
6. Бокерия, О.Л. Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца / О.Л. Бокерия, М.Б. Биниашвили // Анналы аритмологии. - 2013. - Т. 10. - № 2. - С. 69-79.
7. Brown, R.A. Current understanding of atherogenesis / R.A. Brown, E. Shantsila, C. Varma, G.Y. Lip // Am J Med. - 2017. - Vol. 130. - № 3. - P. 268-282.
8. Mayer, B. Genetics and heritability of coronary artery disease and myocardial infarction / B. Mayer, J. Erdmann, H. Schunkert // Clin Res Cardiol. - 2007. - Vol. 96. - № 1. - P. 1-7.
9. Friedlander, Y. Family history of myocardial infarction as an independent risk factor for coronary heart disease / Y. Friedlander, J.D. Kark, Y // Stein Br Heart J. - 1985. - Vol. 53. - № 4. - P. 382-387.

10. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women / H.D. Sesso, I.M. Lee, J.M. Gaziano, [et al.] // *Circulation*. - 2001. - Vol. 104. - № 4. - P. 393–398.
11. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring / D.M. Lloyd-Jones, B.H. Nam, R.B. D'Agostino, [et al.] // *JAMA*. - 2004. - Vol. 291. - № 18. - P. 2204–2211.
12. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study / R.H. Myers, D.K. Kiely, L.A. Cupples, [et al.] // *Am Heart J*. - 1990 - Vol. 120. - № 4 - P. 963–969.
13. Predicting coronary heart disease in siblings—a multivariate assessment: the Framingham Heart Study / C.B. Snowden, P.M. McNamara, R.J. Garrison, [et al.] // *Am J Epidemiol*. - 1982 - Vol. 115. - № 2 - P. 217–222.
14. Schunkert, H. Old and simple tools may do better—sometimes / H. Schunkert, M. Fischer // *Eur Heart J*. - 2002. - Vol. 23. - № 24 - P. 1900–1902.
15. Rice, J.P., Definition of the phenotype / J.P. Rice, N.L. Saccone, E. Rasmussen. // *Adv Genet*. - 2001. - Vol. 42. - P. 69–76.
16. Sibling cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults / Murabito J.M., Pencina M.J., Nam B.H., [et al.] // *JAMA*. - 2005. - Vol. 294. - № 24. - P. 3117-3123.
17. Association between family history, a genetic risk score, and severity of coronary artery disease in patients with premature acute coronary syndromes / W. Hindieh, L. Pilote, A. Cheema, [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. - 2016. - Vol. 36. - № 6 - - P. 1286–1292.
18. Comparative coronary anatomy in six twin pairs with coronary artery disease / A.M. Frings, B. Mayer, W. Bocker, [et al.] // *Heart*. - 2000. - Vol. 83. - № 1. - P. 47–50.
19. Angiographic findings in monozygotic twins with coronary artery disease / H.M. Nathoe, P.R. Stella, F.D. Eefting, [et al.] // *Am J Cardiol*. - 2002. - Vol. 89. - № 8. - P. 1006-1009.
20. Coronary artery disease in identical twins / L.E. Samuels, F.S. Samuels, M.P. Thomas, [et al.] // *Ann Thorac Surg*. - 1999. - Vol. - 68. - № 2. - P. 594–600.

21. Kaluza, G., Identical atherosclerotic lesions in identical twins / G. Kaluza, J.M. Abukhalil, A.E. Raizner // *Circulation*. - 2000. - Vol. 101. - № 4. - P. e63-e64.
22. GBD 2017 Causes of Death Collaborator. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet*. - 2018. - Vol. 392. - № 10159 - P. 1736-1788.
23. Global burden of cardiovascular diseases writing group. global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study / G.A. Roth, G.A. Mensah, C.O. Johnson, [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. - 2020. - Vol. 76. - № 25. - P. 2982-3021.
24. Мешков, А.Н. Молекулярно-генетические предикторы ишемической болезни сердца, каротидного атеросклероза и дислипидемий : специальности 3.1.20 «Кардиология», 1.5.7 «Генетика» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Мешков Алексей Николаевич ; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины». - Москва, 2022. - 309 с.
25. Российский статистический ежегодник. 2018: Стат.сб. // Росстат-М., Р76. - 2018. - С. 694.
26. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова, [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. - 2018. - Т. 23. - № 6. - С. 7-122.
27. Нозологическая и возрастная структура смертности от болезней системы кровообращения в 2006 и 2014 годах / И.В. Самородская, М.А. Старинская, В.Ю. Семёнов, Е.П. Какорина // *Российский кардиологический журнал*. - 2016. - Т. 21. - № 6. - С. 7-14.
28. Бойцов, С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз / С.А. Бойцов, А.Д. Деев, С.А. Шальнова. // *Терапевтический архив*. - 2017. - Т. 89. - № 1. - С. 5-13.
29. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. / Г.А.

Муромцева, А.В. Концевая, В.В. Константинов, [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2014. - Т. 13. - № 6. - С. 4-11.

30. Оганов, Р.Г. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2002. - Т. 1. - № 3. - С. 4-8.

31. Самородская, И.В. Вклад четырех групп неинфекционных заболеваний в смертность населения регионов Российской Федерации в 2015 г / И.В. Самородская, В.Н. Ларина, С.А. Бойцов. // Профилактическая медицина. - 2018. - Т. 21. - № 1. - С. 32-38.

32. Оганов, Р.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в России во второй половине XX столетия: тенденции, возможности профилактики, перспективы / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиология. - 2000. - Т. 40. - № 6. - С. 4-8.

33. Чазов, Е.И. История создания и формирования кардиологического общества в нашей стране / Е.И. Чазов // Кардиологический вестник. - 2013. - Т. 8. - № 1(20). - С. 5-7.

34. Масленникова, Г.Я. Профилактика неинфекционных заболеваний как возможность увеличения ожидаемой продолжительности жизни и здорового долголетия / Г.Я. Масленникова, Р.Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2019. - Т. 18. - № 2. - С. 5-12.

35. Оганов, Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний - реальный путь улучшения демографической ситуации в России / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиология. - 2007. - Т. 47. - № 1. - С. 1-8.

36. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective / S.S. Mahmood, D. Levy, R.S. Vasan, T.J. Wang // Lancet. - 2014. - Vol. 383. - № 9921. - P. 999-1008.

37. Kannel, W.B. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study / W.B. Kannel, D.L. McGee // JAMA. - 1979. - Vol. 241. - № 19. - P. 2035-2038.

38. Factors of risk in the development of coronary heart disease-six year follow-up experience. The Framingham Study / W.B. Kannel, T.R. Dawber, A. Kagan, N. Revotskie, J. Stokes // *Ann Intern Med.* - 1961. - Vol. 55. - P. 33-50.
39. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu, T. Dans, A. Avezum // *Lancet.* - 2004. - Vol. 364. - № 9438. - P. 937-952.
40. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults / G.S. Berenson, S.R. Srinivasan, W. Bao, [et al.] // *The Bogalusa Heart Study. N Engl J Med.* - 1998. - Vol. 338. - №23. - P.1650-1656.
41. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis / W.P. 3rd Newman, D.S. Freedman, A.W. Voors, [et al.] // *The Bogalusa Heart Study. N Engl J Med.* - 1986. - Vol. 314. - №3. - P. 138-144.
42. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study / L. Fernandez-Friera, J.L. Penalvo, A. Fernandez-Ortiz, [et al.] // *Circulation.* - 2015 - 131 - №24. - P. 2104-2113.
43. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel / J. Borén, M.J. Chapman, R.M. Krauss, [et al.] // *Eur Heart J.* - 2020. - Vol. 41. - № 24. - P. 2313-2330.
44. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials / C. Baigent, L. Blackwell, J. Emberson, [et al.] // *Lancet.* - 2010. - Vol. 376. - № 9753. - P. 1670-1681.
45. Emanuelsson, F. Impact of ldl cholesterol on microvascular versus macrovascular disease: a mendelian randomization study / F. Emanuelsson, B.G. Nordestgaard, A. Tybjaerg-Hansen, M. Benn // *J Am Coll Cardiol.* - 2019. - Vol. 74. - № 11 - P. 1465-1476.
46. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)

- / F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano, [et al.] // European heart journal. - 2020. - Vol. 41. - № 1. - P. 111-188.
47. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel / B.A. Ference, H.N. Ginsberg, I. Graham, [et al.] // Eur Heart J. - 2017. - Vol. 38. - № 32 - P. 2459-2472.
48. Byrne, P. Statins for primary prevention of cardiovascular disease / P. Byrne, J. Cullinan, S.M. Smith // BMJ. - 2019. - Vol. 367. - P. I5674.
49. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes / C.P. Cannon, M.A. Blazing, R.P. Giugliano, [et al.] // N Engl J Med. - 2015. - Vol. 372. - № 25. - P. 2387-2397.
50. Lankin, V.Z. Macrophages actively accumulate malonyldialdehyde-modified but not enzymatically oxidized low-density lipoprotein / V.Z. Lankin, A.K. Tikhaze, E.M. Kumskova // Mol Cell Biochem. - 2012. - Vol. 365. - № 1-2. - P. 93-98.
51. Association between circulating oxidized LDL and atherosclerotic cardiovascular disease: a meta-analysis of observational studies / S. Gao, D. Zhao, M. Wang, [et al.] // Can J Cardiol. - 2017. - Vol. 33. - № 12. - P. 1624-1632.
52. Hartley, A. Oxidized LDL and anti-oxidized LDL antibodies in atherosclerosis - Novel insights and future directions in diagnosis and therapy / A. Hartley, D. Haskard, R. Khamis // Trends Cardiovasc Med. - 2019. - Vol. 29. - № 1. - P. 22-26.
53. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) / F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano, [et al.] // European heart journal. - 2020. - Vol. 41. - № 1. - P. 111-188.
54. Nordestgaard, B.G. Triglycerides and cardiovascular disease / B.G. Nordestgaard, A. Varbo // Lancet. - 2014. - Vol. 384. - № 9943. - P. 626-635.
55. Reyes-Soffer, G. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease risk: current status and treatments / G. Reyes-Soffer // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. - 2021. - Vol. 28. - № 2. - P. 85-89.

56. The forgotten lipids: triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk / P.B. Sandesara, S.S. Virani, S. Fazio, M.D. Shapiro // *Endocr Rev.* - 2019. - Vol. 40. - № 2. - P. 537-557.
57. Lipoprotein(a): a unique risk factor for cardiovascular disease / E. Anuurad, M.B. Boffa, M.L. Koschinsky, L. Berglund // *Clin Lab Med.* - 2006. - Vol. 26. - № 4. - P. 751-772
58. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality / Emerging Risk Factors Collaboration; S. Erqou, S. Kaptoge, P.L. Perry, [et al.] // *JAMA.* - 2009. - Vol. 302. - № 4. - P. 412-423.
59. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis / G. Thanassoulis, C.Y. Campbell, D.S. Owens, [et al.] // *N Engl J Med.* - 2013. - Vol. 368. - № 6. - P. 503-512.
60. Specific Lp(a) apheresis: A tool to prove lipoprotein(a) atherogenicity / S.N. Pokrovsky, O.I. Afanasieva, M.S. Safarova, [et al.] // *Atheroscler Suppl.* - 2017. - Vol. 30. - P. 166-173.
61. Шальнова, С.А. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Р.Г. Оганов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* - 2005. - Т. 4. - № 1. - С. 4-9.
62. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration / J. Sundstrom, H. Arima, M. Woodward, [et al.] // *Lancet.* - 2014. - Vol. 384. - №9943. - P. 591-598.
63. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study / S. Yusuf, P. Joseph, S. Rangarajan, [et al.] // *Lancet.* - 2020. - Vol. 395. - № 10226. - P. 795-808.
64. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Ю.А. Баланова, [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* - 2017. - Т. 16. - № 4. - С. 4-10.

65. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies / S. Lewington, R. Clarke, N. Qizilbash, R. Peto, R. Collins // *Lancet*. - 2002. - Vol. 360 - № - 9349. - P. 1903-13.
66. Jackson, R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk/benefit prediction guide / R. Jackson // *BMJ*. - 2000. - T. 320. - № 7236. - C. 709-10.
67. Sputum and nasal lavage lung-specific biomarkers before and after smoking cessation / I. Bouloukaki, I.G. Tsiligianni, M. Tsoumakidou, [et al.] // *BMC Pulm Med*. — 2011. — Vol. 11. — P. 35.
68. Breitling, L.P. Current genetics and epigenetics of smoking/tobacco-related cardiovascular disease / L.P. Breitling // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. - 2013. - Vol. 33. - № 7. - P. 1468-1472.
69. Ware, J.J. From men to mice: CHRNA5/CHRNA3, smoking behavior and disease / M. Van Den Bree, M.R. Munafò, J.J. Ware // *Nicotine Tob Res*. 2012. - Vol. 14. - № 11. P. 1291-1299.
70. Bierut, L.J. Genetic vulnerability and susceptibility to substance dependence / L.J. Bierut // *Neuron*. - 2011. - Vol. 69. - № 4. - P.618-627.
71. Redgrave, J.N.E. Histological features of symptomatic carotid plaques in relation to age and smoking: the oxford plaque study / J.N.E. Redgrave, J.K. Lovett, P.M. Rothwell // *Stroke J Cereb Circ*. - 2010. - Vol. 41. - № 10. - P. 2288-2294.
72. DNA methylation of the arylhydrocarbon receptor repressor associations with cigarette smoking and subclinical atherosclerosis / L.M. Reynolds, M. Wan, J. Ding, [et al.] // *Circ Cardiovasc Genet*. - 2015. - Vol. 8. - № 5. - P. 707-716.
73. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis / P. Libby // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. - 2012. - Vol. 32. - № 9. - P. 2045-2051.
74. Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis / S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, G. Lowe, [et al.] // *Lancet*. - 2010. - Vol. 375. - №9709. - P. 132-140.

75. Smoking, diabetes, and blood cholesterol differ in their associations with subclinical atherosclerosis: the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / A.R. Sharrett, J. Ding, M.H. Criqui, M.F. Saad, [et al.] // *Atherosclerosis*. - 2006. - Vol. 186. - №2. - P. 441-447.
76. Mortality rates in smokers and nonsmokers in the presence or absence of coronary artery calcification / J.W. McEvoy, M.J. Blaha, J.J. Rivera, [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging*. - 2012. - Vol. 5. - № 10. - P. 1037-1045.
77. Cigarette smoking and cardiovascular events: role of inflammation and subclinical atherosclerosis from the multiethnic study of atherosclerosis / J.W. McEvoy, M.J. Blaha, A.P. DeFilippis, [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. — 2015. - Vol. 35. - № 3. - P. 700-709.
78. Lankin, V.Z. Macrophages actively accumulate malonyldialdehyde-modified but not enzymatically oxidized low-density lipoprotein / V.Z. Lankin, A.K. Tikhaze, E.M. Kumskova // *Mol Cell Biochem*. - 2012. - Vol. 365. - № 1-2. - P. 93-98.
79. DNA methylation of the aryl hydrocarbon receptor repressor associations with cigarette smoking and subclinical atherosclerosis / L.M. Reynolds, M. Wan, J. Ding, [et al.] // *Circ Cardiovasc Genet*. - 2015. - Vol. 8. - № 5. - P. 707-716.
80. Association between passive smoking and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis / M. Khoramdad, A. Vahedian-Azimi, L. Karimi, [et al.] // *IUBMB Life*. - 2020. - Vol. 72. - № 4. - P. 677-686.
81. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова, А.В. Железнякова, М.А. Исаков. // *Сахарный диабет*. - 2018. - Т. 21. - № 3. - С. 144-159.
82. Screening and risk assessment of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: an updated review / A. Patsouras, P. Farmaki, A. Garmpi, [et al.] // *In Vivo*. - 2019. - Vol. 33. - № 4. - P. 1039-1049.
83. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction / S.M. Haffner, S.

- Lehto, T. Rönnemaa, K. Pyörälä, M. Laakso // *N Engl J Med.* - 1998. - Vol. 339. - № 4. - P. 229-234.
84. Взаимосвязь сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистой патологии: значение контроля гликемии на пути решения проблемы / Г.Н. Гороховская, В.Л. Юн, А.И. Мартынов, Е.Ю. Майчук, [и др.] // *Медицинский совет.* - 2020. - № 4. - С. 22-28.
85. Müller, C. Angina pectoris in hereditary xanthomatosis / C. Müller // *Archives of Internal Medicine.* - 1939. - Vol. 64. - P. 675–700.
86. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins / M.E. Marenberg, N. Risch, L.F. Berkman, B. Floderus, U. de Faire // *N Engl J Med.* - 1994. - Vol. 330. - № 15. - P. 1041-1046.
87. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction. / X. Dai, S. Wiernek, J.P. Evans, M.S. Runge // *World J Cardiol.* - 2016. - Vol. 8. - № 1. - P. 1-23.
88. Carotid artery atherosclerosis: a review on heritability and genetics / B. Forgo, E. Medda, A. Hernyes, [et al.] // *Twin Res Hum Genet.* - 2018. - Vol. 21. - № 5. - P. 333-346.
89. Risk associated with various definitions of family history of coronary heart disease: the Newcastle Family History Study II / J.S. Silberberg, J. Włodarczyk, J. Fryer, R. Robertson, M.J. Hensley // *Am J Epidemiol.* - 1998. - Vol. 147. - № 12. - P. 1133-1139.
90. GISSIEFRIM Investigators. Role of family history in patients with myocardial infarction: an Italian casecontrol study / Roncaglioni MC, Santoro L, D'Avanzo B, [et al.] // *Circulation.* - 1992. - Vol. 85. - №6. - P. 2065-2072.
91. Risk factors in siblings of people with premature coronary heart disease / D.M. Becker, L.C. Becker, T.A. Pearson, [et al.] // *J Am CollCardiol.* - 1988. - Vol. 12. - №5. - P. 1273-1280.
92. Brenn, T. Coronary heart disease risk factors in subjects whose brothers, sisters or husbands developed premature myocardial infarction during 12 years of follow-up: the Finnmark Study (1977-1989) / T. Brenn, I. Njolstad // *JCardiovascRisk.* - 1998. - Vol. 5. - №5-6. - P. 325-330.

93. Роль горизонтальной отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям среди sibсов мужского пола / И.Х. Камолов, С.П Семитко, И.Е. Чернышева, [и др.] // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. - 2023. - № 72. - С. 44-54.
94. Bodmer, W. Common and rare variants in multifactorial susceptibility to common diseases / W. Bodmer, C. Bonilla // Nat Genet. - 2008. - Vol. 40. - № 6. - P. 695-701.
95. Five years of GWAS discovery / P.M. Visscher, M.A. Brown, M.I. McCarthy, J. Yang // Am J Hum Genet. - 2012. - Vol. 90. - № 1. - P. 7-24.
96. Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20966 Swedish twins / S. Zdravkovic, A. Wienke, N.L. Pedersen, [et al.] // J Intern Med. - 2002. - Vol. 252. № - 3. - P. 247-254.
97. Distinct heritable patterns of angiographic coronary artery disease in families with myocardial infarction / M. Fischer, U. Broeckel, S. Holmer, [et al.] // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - №7. - P. 855-862.
98. Van der Harst, P. Identification of 64 novel genetic loci provides an expanded view on the genetic architecture of coronary artery disease / P. Van der Harst, N. Verweij // Circ Res. - 2018. - Vol. 122. - №3. - P. 433-443.
99. A genetic risk score predicts cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease / M.K. Christiansen, M. Nyegaard, S.B. Larsen, [et al.] // Int J Cardiol. - 2017. - Vol. 241. - P. 411-416.
100. Genomic prediction of coronary heart disease / G. Abraham, A.S. Havulinna, O.G. Bhalala, [et al.] // Eur Heart J. - 2016. - Vol. 37. - № 43. - P. 3267-3278.
101. UK Biobank CardioMetabolic Consortium CHD Working Group. Genomic risk prediction of coronary artery disease in 480,000 adults: implications for primary prevention / M. Inouye, G. Abraham, C.P. Nelson, [et al.] // J Am Coll Cardiol. - 2018. - Vol. 72. - № 16. - P. 1883-1893.
102. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations / A.V. Khera, M. Chaffin, K.G. Aragam, [et al.] // Nat Genet. 2018. - Vol. 50. - №9. - P.1219-1224.

103. Association between family history, a genetic risk score, and severity of coronary artery disease in patients with premature acute coronary syndromes / W. Hindieh, L. Pilote, A. Cheema, [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 2016. - Vol. 36. - №6. - P. 1286-1292.
104. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease / A.V. Khera, C.A. Emdin, I. Drake, P. Natarajan, [et al.] // *N Engl J Med.* - 2016. - Vol. 375. - №24. - P. 2349-2358.
105. Polygenic risk score identifies subgroup with higher burden of atherosclerosis and greater relative benefit from statin therapy in the primary prevention setting / P. Natarajan, R. Young, N.O. Stitzel, [et al.] // *Circulation.* - 2017. - Vol. 135. - №22. - P. 2091–2101.
106. A myocardial infarction genetic risk score is associated with markers of carotid Atherosclerosis / V. Hamrefors, B. Hedblad, G. Engstrom, [et al.] // *J Intern Med.* - 2012. - Vol. 271. - №3. - P.271-281.
107. Distinct heritable patterns of angiographic coronary artery disease in families with myocardial infarction / M. Fischer, U. Broeckel, S. Holmer, [et al.] // *Circulation.* - 2005. - Vol. 111. - №7. - P. 855-862.
108. Fischer, M. Familial aggregation of left main coronary artery disease and future risk of coronary events in asymptomatic siblings of affected patients / M. Fischer, B. Mayer, A. Baessler // *Eur Heart J.* - 2007. - Vol. 28. - №20. - P. 2432-2437.
109. Анатомия коронарных артерий и локализация коронарного атеросклероза у родных братьев, страдающих ишемической болезнью сердца / И.Х. Камолов, С.П. Семитко, А.С. Журавлев, [и др] // *Consilium Medicum.* - 2022. - Т. 24. - № 10. - С. 696-702.
110. Anatomy of the coronary arteries and localization of coronary atherosclerosis in siblings with coronary heart disease / I.Kh. Kamolov, S.P. Semitko, I.E. Chernysheva, [et al.] // *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* - 2023. - Vol. 65. - № 2. - P. 214–222.
111. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2024624745, Российская Федерация. Клинико-анамнестические данные и характеристика

коронарного атеросклероза у сибсов мужского пола с ишемической болезнью сердца / Д.Г. Иоселиани, С.П. Семитко, И.Х. Камолов, И.Е. Чернышева. Правообладатель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – 2024624532, заявл. 21.10.2024; опубл. 30.10.2024.

112. Heritability of Coronary Artery Disease: Insights From a Classical Twin Study / Z.D. Drobni, M. Kolossvary, J. Karady, [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. - 2022. - Vol. 15. - №3. - P. 133-141.

113. Heritability of coronary artery calcium quantity measured by electron beam computed tomography in asymptomatic adults / P.A. Peyser, L.F. Bielak, J.S. Chu, [et al.] // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106. - №3. - P. 304-308.

114. Coronary artery calcification and family history of myocardial infarction in the Dallas heart study / A.R.M. Paixao, J.D. Berry, I.J. Neeland, [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging*. - 2014. – Vol. 7. - №7. - P.679-686.

115. Khera, A. What’s a Malignant Family History?: You’ll Know It When You See It / A. Khera, P. Joshi // *JACC Cardiovasc. Imaging*. - 2017. - Vol. 10. - №10. - P. 1136-1138.

116. The association of coronary artery calcification and carotid artery intima-media thickness with distinct, traditional coronary artery disease risk factors in asymptomatic adults / E. Rampersaud, L.F. Bielak, A. Parsa, [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* - 2008. - Vol. 168. - №9. - P.1016-1023.

117. Familial aggregation of coronary artery calcium in families with type 2 diabetes / L.E. Wagenknecht, D.W. Bowden, J.J. Carr, [et al.] // *Diabetes*. - 2001. - Vol. 50. - №4. - P. 861-866.

118. Maurovich-Horvat, P. Comprehensive plaque assessment by coronary CT angiography / P. Maurovich-Horvat, M. Ferencik, S. Voros, B. Merkely, U.Hoffmann // *Nat. Rev. Cardiol.* - 2014. - Vol. 11. - №7. - P. 390-402.

119. Juarez, P.D. Use of an Exposome Approach to Understand the Effects of Exposures From the Natural, Built, and Social Environments on Cardio-Vascular Disease Onset, Progression, and Outcomes / P.D. Juarez, D.B. Hood, M.-A. Song, A. Ramesh // *Front. Public Health.* - 2020. - Vol. 8. - P. 379.
120. Coronary risk factors and the severity of angiographic coronary artery disease in members of high-risk pedigrees / S.D. Sharp, R.R. Williams, S.C. Hunt, M.C. Schumacher // *Am. Heart J.* - 1992. - Vol. 123. - №2. - P. 279-285.
121. An ACE in the hole: Twin family models for applied behavioral genetics research / M.J. Zyphur, Z. Zhang, A.P. Barsky, W.D. Li // *Leadersh Q.* - 2013. - Vol.24 - №4. - P. 572-594.
122. Genetic and environmental influences on serum lipid levels in twins / D.A. Heller, U. de Faire, N.L. Pedersen, G. Dahlén, G.E. McClearn // *N. Engl. J. Med.* - 1993. - Vol. 328. - №. - P. 1150-1156.
123. Wong, A.H.C. Phenotypic differences in genetically identical organisms: The epigenetic perspective / A.H.C. Wong, I.I. Gottesman, A. Petronis // *Hum. Mol. Genet.* - 2005. - Vol. 14. - № 1. – P. R11–R18.
124. Genome, epigenome and RNA sequences of monozygotic twins discordant for multiple sclerosis / S.E. Baranzini, J. Mudge, J.C. van Velkinburgh, [et al.] // *Nature.* - 2010. - Vol. - 464. - №7293. - P. 1351-1356.
125. Tobacco exposure-related alterations in DNA methylation and gene expression in human monocytes: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / L.M. Reynolds, K. Lohman, G.S. Pittman, [et al.] // *Epigenetics.* - 2017. - Vol. 12. - P. 1092–1100.
126. DNA methylation and hydroxymethylation are associated with the degree of coronary atherosclerosis in elderly patients with coronary heart disease / D. Jiang, M. Sun, L. You, [et al.] // *Life Sci.* - 2019. - Vol. 224, P. 241–248.
127. The DNA methylation drift of the atherosclerotic aorta increases with lesion progression / M. del Pilar Valencia-Morales, S. Zaina, H. Heyn, [et al.] // *BMC Med. Genom.* - 2015. - Vol. 8. - № 7.

128. The role of epigenetic modifications in cardiovascular disease: A systematic review / T. Muka, F. Koromani, E. Portilla, [et al.] // *Int. J. Cardiol.* - 2016. - Vol. 212. P. 174-183.
129. Promoter methylation in coagulation F7 gene influences plasma FVII concentrations and relates to coronary artery disease/ S. Friso, V. Lotto, S.-W. Choi, [et al.] // *J. Med. Genet.* - 2012. - Vol. 49. - № 3. - P. 192-199.
130. Dissecting miRNA-Gene Networks to Map Clinical Utility Roads of Pharmacogenomics-Guided Therapeutic Decisions in Cardiovascular Precision Medicine / F. Chatzopoulou, K.A. Kyritsis, C.I. Papagiannopoulos, [et al.] // *Cells.* - 2022. - Vol. 11. - №4. - P. 607.
131. Bell, J.T. The value of twins in epigenetic epidemiology / J.T. Bell, R. Saffery // *Int. J. Epidemiol.* - 2012. - Vol. 41. - №1. - P.140-150.
132. Birney, E. Chromatin and heritability: How epigenetic studies can complement genetic approaches / E. Birney // *Trends Genet.* - 2011. - Vol. 27. - №5. - P. 172-176.
133. DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins / Z.A. Kaminsky, T. Tang, S.-C. Wan, C. Ptak, [et al.] // *Nat. Genet.* - 2009. - Vol. 41. - №2. - P. 240-245.
134. Longitudinal, genome-scale analysis of DNA methylation in twins from birth to 18 months of age reveals rapid epigenetic change in early life and pair-specific effects of discordance / D. Martino, Y.J. Loke, L. Gordon, [et al.] // *Genome Biol.* - 2013. - Vol. 14. - №5. - R42.
135. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease / G. Sianos, M.A. Morel, A.P. Kappetein, [et al.] // *EuroIntervention.* - 2005. - Vol. 1. - № 2. - P. 219-27.
136. ESC Scientific Document Group. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017 / A. Timmis, N. Townsend, C. Gale [et al.] // *Eur. Heart J.* - 2018. - Vol. 39. - №7. - P. 508-579.
137. Luedinghausen, Mv. The Clinical Anatomy of the Coronary Arteries / Mv. Luedinghausen // *Adv Anat Embryol Cell Biol.* - 2003. - Vol.167. - № III-111.

138. Comparison of coronary angiographic findings in acute and chronic first presentation of ischemic heart disease / P. Bogaty, S.J. Brecker, S.E. White, [et al.] // *Circulation*. - 1993. - Vol. 87. - №6. - P. 1938-1946.
139. Coronary risk factors and the severity of angiographic coronary artery disease in members of high-risk pedigrees / S.D. Sharp, R.R. Williams, S.C. Hunt, M.C. Schumacher // *Am Heart J*. -1992. - Vol. 123. - №2. - P. 279-285.
140. Parental occurrence of premature cardiovascular disease predicts increased coronary artery and abdominal aortic calcification in the Framingham Offspring and Third Generation cohorts / N.I. Parikh, S.J. Hwang, M.G. Larson, [et al.] // *Circulation*. - 2007. - Vol. 116. - №13. - P. 1473-1481.
141. Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry) / Y. Otaki, H. Gransar, D.S. Berman, [et al.] // *Am J Cardiol*. - 2013. - Vol. 111. - №8. - P. 1081-1086.
142. Association between family history of premature coronary artery disease and coronary atherosclerotic plaques shown by multidetector computed tomography coronary angiography / H. Sunman, H. Yorgun, U. Canpolat, [et al.] // *Int J Cardiol*. - 2013. - Vol. 164. - №3. - P.355-358.
143. Rothwell, P.M. The interrelation between carotid, femoral and coronary artery disease/ P.M. Rothwell // *Eur Heart J*. - 2001. - Vol. 22. - №1. - P.11-4.
144. Poredos, P. The prevalence of peripheral arterial disease in high risk subjects and coronary or cerebrovascular patients / P. Poredos, B. Jug // *Angiology*. - 2007. - Vol. - 58. - №3. - P. 309-15.
145. Holdt, L.M. Recent studies of the human chromosome 9p21 locus, which is associated with atherosclerosis in human populations / L.M. Holdt, D. Teupser // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. - 2012. - Vol. 32. - №2. - P. 196-206.