

*На правах рукописи*



**Камолов Имомали Хамдамович**

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

3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва -2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинский наук, доцент

**Сеитко Сергей Петрович**

**Официальные оппоненты:**

**Петросян Карен Валерьевич** - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел рентгенохирургических методов исследования и лечения сердца и сосудов, руководитель отдела

**Колединский Антон Геннадьевич** - доктор медицинских наук, доцент, «СМ-Клиника» на Волгоградском проспекте, заместитель главного врача по сердечно-сосудистой хирургии, врач эндоваскулярный хирург

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Защита диссертации состоится «24» апреля 2025 г. В 12:00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.30 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет) по адресу: 101000, г. Москва, Сверчков переулок, д. 5, Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета ДСУ 208.01.30  
кандидат медицинских наук



**Церетели Нино Владимировна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **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 [С.А. Бойцов, 2019; Е.В. Шляхто, 2012; G.A. Roth, 2020]. 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 [Ю.А. Баланова, 2019; О.А. Беркович, 2007; R.A. Brown, 2017; В. Mayer, 2007]. Семейные и близнецовые исследования многократно подтверждают роль наследственности при ишемической болезни сердца (ИБС), особенно у родственников первой степени родства [Y. Friedlander, 1985; H.D. Sesso, 2001; D.M. Lloyd-Jones, 2004; R.H. Myers 1990; C.B. Snowden, 1982]. 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 [H. Schunkert, 2002]. Более детальная клинико-ангиографическая характеристика родственников первой степени родства может дать дополнительную дискриминацию фенотипа заболевания и, таким образом, сузить гетерогенность развития ИБС.

### **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 отличие от вариативности различных поколений родителей и детей [J.M.

Murabito, 2005]. 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 [Y. Friedlander, 1985; H.D. Sesso, 2001], 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, имеющие отягощенный семейный анамнез по ССЗ, имеют более высокий риск развития тяжелого многососудистого поражения коронарных артерий по сравнению с пациентами, не имеющими данной предрасположенности [W. Hindieh, 2016]. 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 [A.M. Frings, 2000; H.M. Nathoe, 2002; L.E. Samuels, 1999; G. Kaluza, 2000]. 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. При проведении кардиологического обследования лиц с подтвержденной горизонтальной наследственной отягощенностью по ИБС рекомендована стратегия первичной визуализации коронарных артерий (МСКТ КА).

## **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 ( $\kappa$ ) для оценки согласия между локализациями поражений коронарных артерий у пар братьев.

## **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 ( $\kappa$ ). 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 кардиологов.

### **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-anamnestическими 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.

### **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.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Исследование проводилось на базе Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовской 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». 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 разобщения родственных пар. Тем самым, в

отличие от основной группы, в контрольных парах отсутствовала родственная связь. При анализе тяжести поражения коронарного русла у sibсов 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.

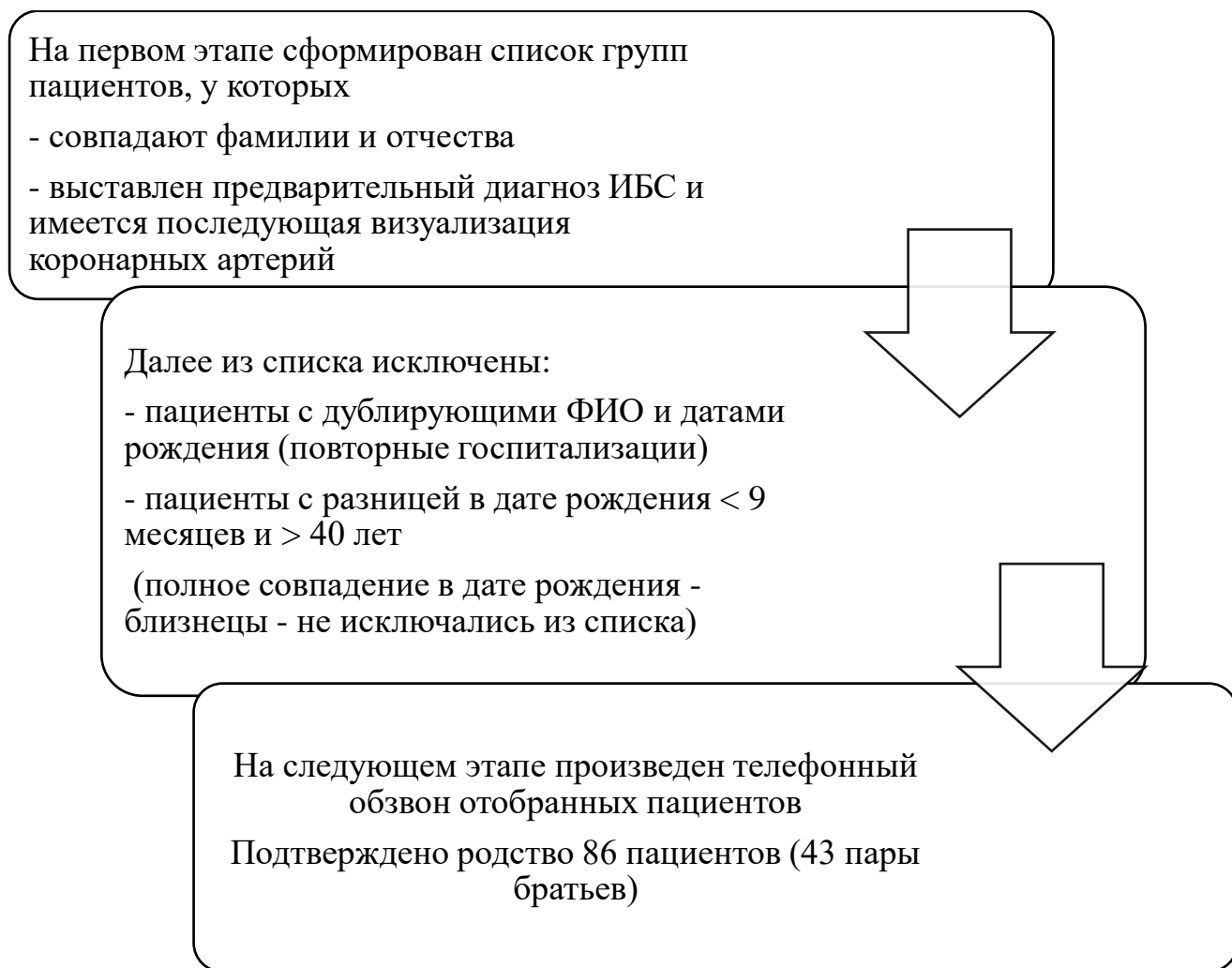


Рисунок 1 – Поиск и отбор пациентов

## 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. 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.

### **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%]. Для оценки согласия между локализациями поражений КА у пар братьев рассчитывали показатель каппа Коэна ( $\kappa$ ). Значение  $\kappa$  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  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **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. 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) [А. Timmis, 2018].

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% |

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-anamнестических данных пар сибсов можно отметить схожую распространённость и достаточно высокую степень согласия факторов риска ИБС в парах братьев (Таблица 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 клиничко-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 |
| 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 |

## Продолжение Таблицы 3

|  |            |            |        |   |   |
|--|------------|------------|--------|---|---|
| Предтестовая вероятность ИБС (CAD Consortium), Me [IQR]  | 56 (51-64) | 48 (43-64) | 0,038* | - | - |
| Примечание: * – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )<br>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 |            |            |        |   |   |

### 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 клинично-анамнестических 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 клинично-анамнестических и ангиографических данных контрольных пар, состоящих из старших братьев и пациентов, отобранных в случайном порядке из подгруппы младших братьев без родственной связи.

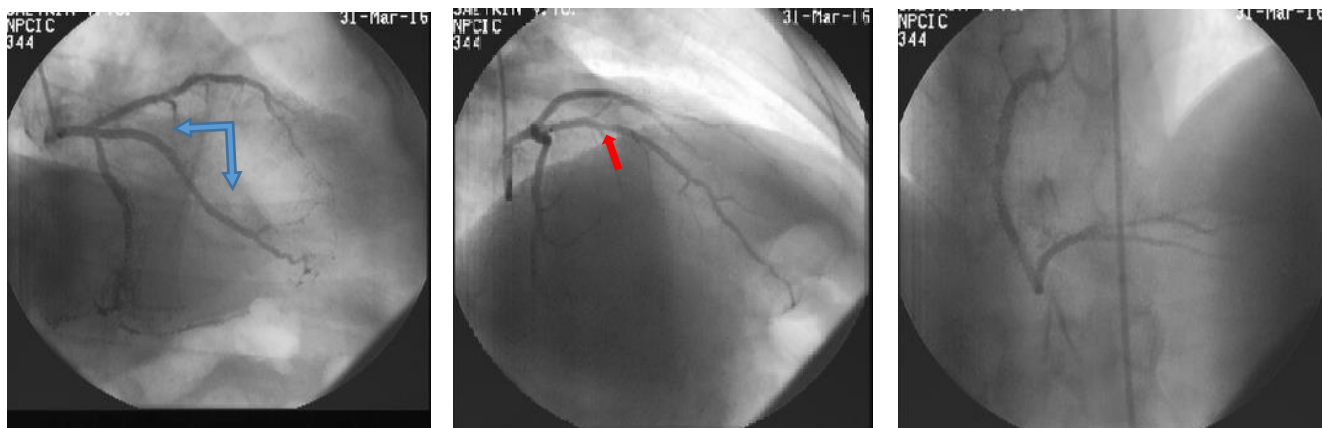
Средний показатель ИАНИ (Таблица 4) в парах родных братьев составил 0,92 (0,88-0,96), что достоверно больше данного показателя в контрольных парах, сформированных из старших братьев и контрольных неродственных младших sibсов (0,84 (0,8-0,88),  $p < 0,001$ ). Эти результаты подтверждают высокую анатомическую идентичность (по геометрии сегментов, по наличию и количеству боковых ветвей) в парах sibсов (Рисунок 2). Более того, ИАТИ был значимо выше при сравнении пар sibсов, 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 sibсов

позволил нам определить сегменты коронарного русла, в которых атеросклеротический процесс имеет максимально высокую наследственную детерминанту.

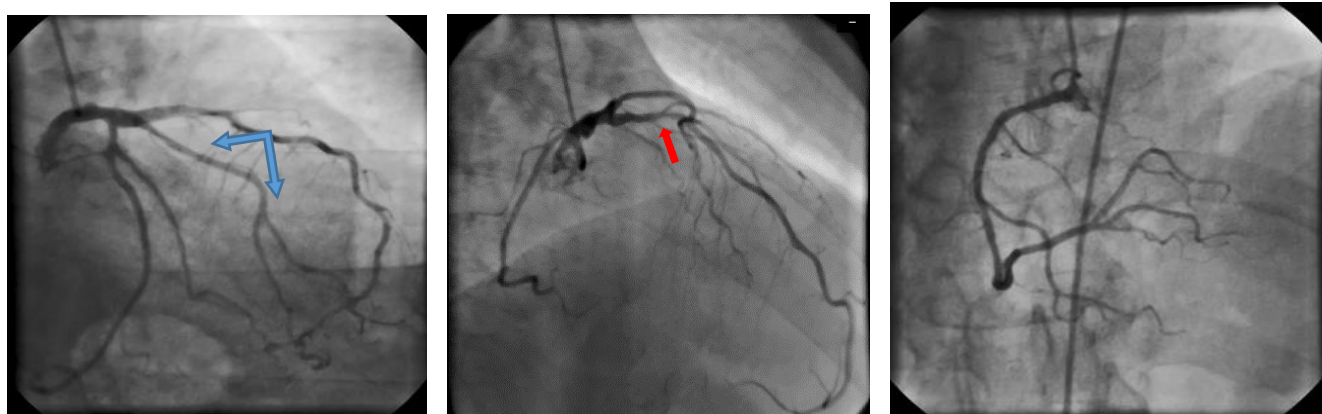
Таблица 4 – Сравнение индексов атеросклеротической и анатомической идентичностей между парами исследуемых групп

| 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

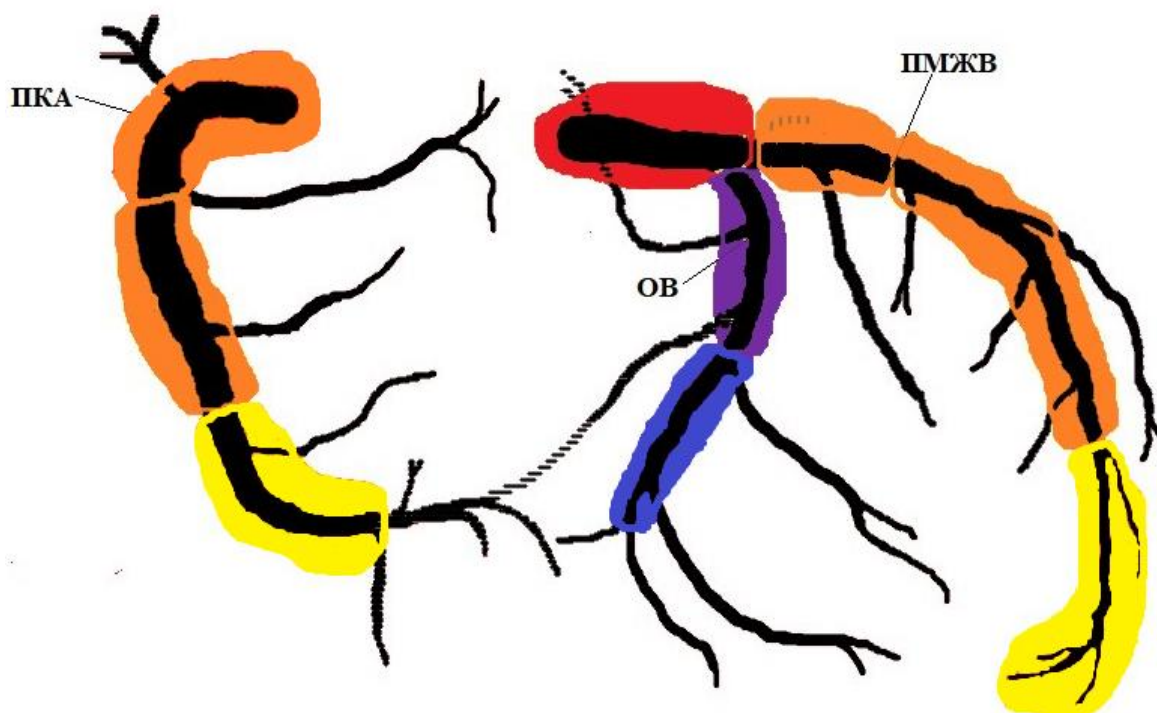
## **Идентичность локализации атеросклеротического поражения коронарного русла у сибсов мужского пола**

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 ( $\kappa$ ), 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 5, 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 ( $\kappa=0,817$ ,  $p<0,001$ ), «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 - пр/3 ОВ ( $p=0,795$ ) и дист/3 ОВ ( $p=0,549$ ), а также сегментов 12 и 12а - ВТК1 ( $p=0,224$ ) и ИВ ( $p=0,692$ ) соответственно.

Таблица 5 – 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 | к          | р       |
|------------|-------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------|------------|---------|
| 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* |
| 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                           | -<br>0,039 | 0,795   |
| 12         | ИВ, n(%)          | 3 (7)               | 2 (4,7)             | 0                           | -<br>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                   | 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<br>отсутствие<br>согласия | 0-0,2<br>слабое | 0,21-0,4<br>среднее | 0,41-0,6<br>умеренное | 0,61-0,8<br>хорошее | 0,81-1<br>отличное |
|-----------------------|-------------------------------|-----------------|---------------------|-----------------------|---------------------|--------------------|
| Цветовой<br>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 sibсов, 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, в группе контрольных пар нами не было обнаружено статистически значимого согласия в поражении сегментов коронарных артерий.

Таким образом, наши данные обнаруживают в парах sibсов 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.

### **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, которые были объединены в общую группу пациентов мужского пола с горизонтальной наследственной отягощенностью по ИБС (по линии 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 клинико-анамнестических и ангиографических данных между группами пациентов.

Согласно результатам анализа, сравниваемые группы были сбалансированы среди таких клинико-анамнестических данных как: возраст, артериальная гипертензия, курение, общий холестерин и наличие диабета.

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 (Me [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.

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 (Таблица 7).

Таблица 7 – 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)                   | —                           |
| 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<br>ИБС – ишемическая болезнь сердца |                     |              |                           |                             |                             |

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).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования 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 заболеваниями. 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.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Камолов, И.Х.** Анатомия коронарных артерий и локализация коронарного атеросклероза у родных братьев, страдающих ишемической болезнью сердца / **Камолов И.Х.,** Семитко С.П., Журавлев А.С., Чернышева И.Е., Церетели Н.В., Сандодзе Т.С., Азаров А.В., Фомин В.В., Иоселиани Д.Г.// **Consilium Medicum.** 2022. Т. 24. № 10. С. 696-702.

2. **Kamolov I.Kh.** Anatomy of the coronary arteries and localization of coronary atherosclerosis in siblings with coronary heart disease / **Kamolov I.Kh.,** Semitko S.P., Chernysheva I.E., Tsereteli N.V., Sandodze T.S., Azarov A.V., Zhuravlev A.S., Ioseliani D.G. // **Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.**

2023; 65 (2): 214–222 (in Russ.). DOI: 10.24022/0236-2791-2023-65-2-214-22. [RSCI, Scopus]

3. **Камолов, И.Х.** Роль горизонтальной отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям среди сибсов мужского пола / **Камолов И.Х.**, Семитко С.П., Чернышева И.Е., Сандодзе Т.С., Журавлев А.С., Церетели Н.В. // **Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.** 2023. № 72. С. 44-54.

4. **Камолов, И.Х.** Анатомия коронарных артерий и особенности атеросклеротического процесса у сибсов мужского пола с подтвержденной ишемической болезнью сердца / **Камолов И.Х.**, Сандодзе Т.С., Семитко С.П., Чернышева И.Е., Иоселиани Д.Г. // **Российский кардиологический журнал.** 2022. Т. 27. № S7. С. 12.

5. **Камолов, И.Х.** Анатомия коронарных артерий и локализация коронарного атеросклероза у сибсов мужского пола с ишемической болезнью сердца / **Камолов И.Х.**, Семитко С.П., Чернышева И.Е., Церетели Н.В., Сандодзе Т.С., Азаров А.В., Журавлев А.С., Иоселиани Д.Г. // **Кардиологический вестник.** 2023. Т. 18. № 2-2. С. 85-86.

6. **Камолов, И.Х.** Анатомия коронарных артерий и локализация коронарного атеросклероза у сибсов мужского пола с ишемической болезнью сердца / Камолов И.Х., Семитко С.П., Чернышева И.Е., Церетели Н.В., Сандодзе Т.С., Азаров А.В., Журавлев А.С., Иоселиани Д.Г. // **Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.** 2024. № S1-1. С. 96.

7. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2024624745,** Российская Федерация. Клинико-anamнестические 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.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АНИ - анатомическая идентичность

АТИ - атеросклеротическая идентичность

ВТК - ветвь тупого края

ДВ - диагональная ветвь

ЗБВ - заднебоковая ветвь

ЗМЖВ - задняя межжелудочковая ветвь

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИМ - инфаркт миокарда

КА - коронарная артерия

КАГ - коронароангиография

ЛКА - левая коронарная артерия

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОВ - огибающая ветвь

ПКА - правая коронарная артерия

ПМЖВ - передняя межжелудочковая ветвь

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ИАНИ - индекс анатомической идентичности

ИАТИ - индекс атеросклеротической идентичности

ИВ – интермедиарная ветвь