

Сведения об авторах статьи:

- Имаева Эльвира Богдановна** – заочный аспирант ФГБУН ИБГ УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. E-mail: anmareg@mail.ru.
- Насибуллин Тимур Русланович** – к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУН ИБГ УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. E-mail: anmareg@mail.ru.
- Тимашева Янина Римовна** – к.м.н., научный сотрудник ФГБУН ИБГ УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. E-mail: anmareg@mail.ru.
- Эрдман Вера Викторовна** – к.б.н., научный сотрудник ФГБУН ИБГ УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. E-mail: anmareg@mail.ru.
- Туктарова Ильясия Авхатовна** – к.б.н., старший научный сотрудник ФГБУН ИБГ УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. E-mail: anmareg@mail.ru.
- Хабибрахманова Лилия Ирековна** – соискатель ФГБУН ИБГ УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. E-mail: anmareg@mail.ru.
- Мирсаева Гульчагра Ханифовна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: mirsaeva@inbox.ru.
- Мустафина Ольга Евгеньевна** – д.б.н., профессор ФГБУН ИБГ УНЦ РАН, профессор кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГУ. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. E-mail: anmareg@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов хемокинов и хемокиновых рецепторов с эссенциальной гипертензией / Я.Р. Тимашева [и др.] // Молекулярная медицина. – 2015. – № 3. – С. 62-64.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертонии: рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов / И.Е. Чазова [и др.] // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5-26.
3. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans / A.V. Favorov [et al.] // Genetics. – 2005. – Vol. 171, № 4. – P. 2113-2121.
4. Association of V249I and T280M variants of fractalkine receptor CX3CR1 with carotid intima-media thickness in a mexican population with type 2 diabetes / R.A. Gómez-Díaz [et al.] // Gac. Med. Mex. – 2017. – Vol. 153. – P. 49-56.
5. Associations of VCAM-1 gene polymorphisms with obesity and inflammation markers / G.I. Yu [et al.] // Inflamm Res. – 2017. – Vol. 66, № 3. – P. 217-225.
6. Blood pressure regulation by CCR genes / M. Mettimano [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. – 2006. – Vol. 28, № 7. – P. 611-618.
7. Genetic determinants of essential hypertension in the population of Tatars from Russia / Y. Timasheva [et al.] // J. Hypertens. – 2017. – Vol. 35, Suppl. 1 – P. S16-S23.
8. Polymorphisms in the ICAM1 gene predict circulating soluble intercellular adhesion molecule-1(sICAM-1) / S.J. Bielinski [et al.] // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 216, № 2. – P. 390-394.
9. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension / Q.N. Dinh [et al.] // BioMed Res. Int. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1-11. – doi:10.1155/2014/406960.
10. The placental vascular endothelial growth factor polymorphisms and preeclampsia/preeclampsia severity / F. Keshavarzi [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. – 2017. – P. 1-6. doi:10.1080/10641963.2017.1299751
11. The role of chemokines in hypertension / H. Martynowicz [et al.] // Adv. Clin. Exp. Med. – 2014. – Vol. 23, № 3. – P. 319-325.
12. The regulatory region polymorphism is associated with CCL2 allelic expression imbalance / M. H. T. Pham [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 11. – P. e49498. – doi: 10.1371/journal.pone.0049498.

УДК 616.12-07

© Коллектив авторов, 2017

И.А. Мустафина, В.Н. Павлов, В.Ш. Ишметов, Н.Ш. Загидуллин
**ДИАГНОСТИКА МОРФОЛОГИИ БЛЯШКИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ
 СИНДРОМЕ МЕТОДОМ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Оптическая когерентная томография (ОКТ) является методом внутрисосудистой визуализации коронарных артерий со сверхточной разрешающей способностью, эффективным в том числе и при остром коронарном синдроме (ОКС). Целью данного исследования явился сравнительный анализ морфологических характеристик разрыва и эрозии бляшки с использованием метода ОКТ у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST. В исследовании участвовали 115 пациентов с ОКС, среди которых 59 пациентов с разрывом и 56 с эрозией внутрикоронарной атеросклеротической бляшки, вызвавших окклюзию. Обследование проводилось на аппарате ОКТ в частотной области (C7-XR OCT Intravascular Imaging System, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota).

Возраст пациентов с эрозией бляшки был более молодым, чем у пациентов с разрывом бляшки (52,78±10,5 года против 57,55±9,13 года, p=0,011). Липидная бляшка и фиброатерома с тонкой фиброзной капсулой чаще диагностировались в группе пациентов с разрывом, чем у пациентов с эрозией (100% против 51,8%, p<0,001; 96,6% против 27,6%, p<0,001 соответственно). Большой угол липидного ядра, меньшая толщина фиброзной капсулы (p<0,001), присутствие макрофагальной инфильтрации и кристаллов холестерина чаще наблюдались в группе пациентов с разрывом бляшки (p<0,001).

Таким образом, по полученным данным ОКТ внутрикоронарная атеросклеротическая бляшка при ее разрыве чаще обладала признаками нестабильности, чем при эрозии.

Ключевые слова: внутрисосудистая оптическая когерентная томография; атеросклеротическая бляшка; острый коронарный синдром.

I.A. Mustafina, V.N. Pavlov, V.Sh. Ishmetov, N.Sh. Zagidullin
IDENTIFICATION OF PLAQUE MORPHOLOGY
IN ACUTE CORONARY SYNDROM BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY

Optical coherence tomography (OCT) is a method of intravascular imaging of coronary arteries with a superior resolution, effectively used in an acute coronary syndrome (ACS). Aim of the study was to compare characteristics of the patients with ACS caused by plaque rupture and plaque erosion using intravascular OCT. We evaluated clinical and morphological characteristics of 115 ACS patients including 59 patients in the group with plaque rupture and 56 – with plaque erosion, causing occlusion. Examination was conducted using OCT device in frequency field (C7-XR OCT Intravascular Imaging System, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota).

Patients with plaque erosion were younger than patients in plaque rupture group (52.78 ± 10.5 years vs 57.55 ± 9.13 years, $p=0.011$); lipid plaque and thin cap fibroatheroma were more frequently found in plaque rupture than in plaque erosion group (100% vs 51.8%, $p<0.001$; 96.6% vs 27.6%, $p<0.001$; respectively); lipid arc was greater and fibrous cap thickness were thinner in plaque rupture compared to plaque erosion group ($p<0.001$); macrophage infiltration and cholesterol crystals were more often detected in plaque rupture than in plaque erosion ($p<0.001$).

Thus, according to OCT, plaque rupture has more frequent characteristics of vulnerable plaque compared to plaque erosion.

Key words: intravascular optical coherence tomography; atherosclerosis plaque; acute coronary syndrome.

Разрыв бляшки является самой частой причиной острого коронарного синдрома (ОКС) [1]. Вторым по частоте механизмом по развитию ОКС является эрозия бляшки, характеризующаяся наличием внутрисосудистого тромба без признаков разрыва бляшки [2]. При патологоанатомическом исследовании van der Wal et al. (1994) выявили, что разрыв бляшки в 60% случаев являлся причиной внезапной коронарной смерти, а причиной оставшихся 40% летальных случаев была эрозия бляшки [3]. В исследовании *in vivo* методом оптической когерентной томографии (ОКТ) частота разрыва и эрозии бляшки составляла 43,7% и 31,0% соответственно [4].

Коронароангиография признана золотым стандартом в диагностике ОКС. Однако она не способна распознавать внутрисосудистые структуры. ОКТ – метод светооптической визуализации сосудистой ткани *in vivo* со сверхвысокой разрешающей способностью 10-20 мкм. Физический принцип основан на измерении времени задержки отражённого оптического излучения инфракрасного диапазона от тканей [5]. Показано, что ОКТ способна визуализировать такие микроструктуры атеросклеротической бляшки, как фиброзная капсула, липидное ядро, тромб, кальцификация, и ОКТ-изображения сопоставимы с данными гистологии соответствующей ткани [6].

Целью данного исследования явился сравнительный анализ морфологических характеристик разрыва и эрозии бляшки методом ОКТ у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпST).

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России в отделении рентгеноэндovasкулярных методов диагностики. Изначально в исследование было отобрано 138 пациентов с ОКС, прошедших первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), у которых при проведении ОКТ визуализировались разрыв или эрозия бляшек.

Критериями исключения были пациенты с нестабильной гемодинамикой и электри-

ческой нестабильностью сердца; с множественными бляшками, виновниками ОКС; с почечной недостаточностью (сывороточный креатинин $>2,0$ мг/дл); с выраженным поражением печени; с аллергией на контраст; с массивным тромбозом; с недостаточным качеством изображения при ОКТ.

Критериями для определения ОКСпST являлись непрекращающаяся более 30 минут загрудинная боль, прибытие в больницу в течение 12 часов с начала симптомов, подъем сегмента ST $> 0,1$ мВ в двух последовательных отведениях или новая блокада левой ножки пучка Гиса на ЭКГ, повышение кардиоферментов (креатинкиназы MB или тропонина I).

Согласно указанным критериям в исследование включено 115 пациентов, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа – 59 пациентов с разрывом бляшки и 2-я группа – 56 пациентов с эрозией бляшки.

Перед чрескожным вмешательством (ЧКВ) пациенты получали аспирин 300 мг, тикагрелол 180 мг, нефракционированный гепарин 100 Ед/кг. Коронароангиография была выполнена после назначения 100-200 мг нитроглицерина трансрадиальным или трансфemorальным доступами с использованием 6F или 7F проводниковых катетеров. Пациентам с 0-2 баллами по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) была выполнена аспирационная тромбэктомия. После восстановления антеградного коронарного кровотока для ОКТ-визуализации была использована система ОКТ в частотной области (C7-XR OCT Intravascular Imaging System, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota).

Морфология коронарной бляшки была определена в соответствии с утвержденными ОКТ-критериями [7]. Эрозия бляшки определялась при отсутствии следов ее разрыва, наличии прикреплённого тромба и визуализации интактной бляшки или отсутствии тромба, но при наличии неровной интимы. Характерным признаком разрыва бляшки было наличие липидной бляшки с разрывом фиброзной капсулы, а также возможно образование полости (см. рисунок).

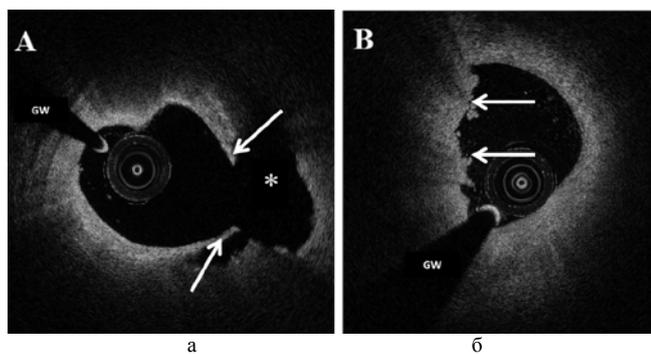


Рис. Морфология бляшки при остром коронарном синдроме:

а – разрыв бляшки: разрыв фиброзной капсулы (отмечен стрелками) и образование полости внутри бляшки (отмечено звездочкой); б – ОКТ-эрозия: неровная поверхность интимы с прикреплённым тромбом (отмечена стрелками) поверх фиброзной бляшки; GW – проводниковый катетер

Атеросклеротические бляшки были разделены на две группы: 1-я – фиброзные бляшки (на ОКТ характеризовались как гомогенные области с интенсивным сигналом) и 2-я – липидные бляшки (на ОКТ видны гомогенные области со слабым сигналом и размытыми границами). Для каждой липидной бляшки были измерены толщина фиброзной капсулы и угол липидного ядра на поперечных срезах через 1 мм. Длина липидной бляшки была измерена продольным ОКТ-изображением. Фиброатерома с тонкой фиброзной капсулой была определена как липидная бляшка с углом липидного ядра $>90^\circ$ и толщиной фиброзной покрывки ≤ 65 мкм. Инфильтрация макрофагов на ОКТ представлена яркими точками высокой интенсивности. Микрососуды отображены в виде маленьких черных точек диаметром 50-300 мкм, определяемых не менее чем в 3-х последовательных изображениях. Кристаллы холестерина представлены на ОКТ как линейные структуры высокой интенсивности сигнала. Кальцификация определена как гетерогенная область с четкими

границами с сигналом низкой интенсивности. С помощью ОКТ можно определить тромб как образование, прикреплённое к поверхности сосуда или флотирующее внутри него.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью программы SPSS version 20.0. Для оценки формы распределения признаков использовали тест Колмогорова – Смирнова. При сравнении выборок с нормальным распределением данные были представлены как среднее и стандартное отклонения ($M \pm SD$) с использованием парного критерия Стьюдента. При ненормальном распределении вычисляли медианы и квартильные интервалы (25 и 75%) и сравнивали независимые выборки с использованием критерия Манна–Уитни. Качественные признаки представлены как абсолютное количество и процент от общего числа – n (%). Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клинические характеристики пациентов отображены в табл. 1.

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики пациентов в группах с разрывом и эрозией бляшки

Параметр	Разрыв бляшки	Эрозия бляшки	p
n	59	56	-
Возраст, лет	57,55±9,13	52,78±10,53	0,011
М/Ж, n (%)	52 (88,1) / 7 (11,9)	47 (83,9) / 9 (16,1)	0,59
ОКС с подъемом сегмента ST, n (%)	59 (100)	56 (100)	1,0
Факторы риска, n (%)			
Курение	36 (62,1)	39 (69,6)	0,43
Семейный анамнез	1 (7,7)	2 (12,5)	1,0
Артериальная гипертензия	31 (52,5)	19 (33,9)	0,06
Сахарный диабет 2 типа	12 (20,3)	7 (12,5)	0,31
Гиперхолестеринемия	16 (27,1)	1 (1,8)	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе	3 (5,1)	1 (1,8)	0,61
Медикаменты при выписке из стационара, n (%)			
Ингибиторы АПФ/ блокаторы рецепторов ангиотензина 2	40 (67,8)	38 (67,9)	1,0
Статины	55 (93,2)	56 (100)	0,11
Бета-блокаторы	24 (40,7)	30 (53,6)	0,19
Аспирин	56 (94,9)	56 (100)	0,24

Пациенты в группе с разрывом бляшки были старше, чем пациенты в группе с эрозией бляшки (57,55±9,13 года против 52,78±10,5

года, $p=0,011$). Гиперхолестеринемия чаще встречалась в группе разрыва бляшки, чем в группе эрозии бляшки (27,1% против 1,8%,

$p < 0,001$). Остальные клинические характеристики не показали статистически значимой разницы. В лабораторных показателях крови пациентов с разрывом и эрозией бляшки также не было найдено значимых отличий (табл. 2).

При разрыве бляшки окклюзия передней нисходящей артерии наблюдалась в 42,4% случаев, огибающей артерии – в 6,8%, правой коронарной артерии – 50,8% случаев; при эрозии бляшки – в 87,5%, 0%, 12,5% случаев соответственно. ОКТ-характеристики бляшек отражены в табл. 3.

В группе пациентов с разрывом бляшки длина поражения артерии была больше, а минимальная площадь сосуда меньше, чем в группе эрозии ($p < 0,001$). Липидная бляшка и фиброатерома с тонкой фиброзной капсулой чаще были диагностированы у пациентов с разрывом, чем с эрозией бляшки (100% против

51,8%, $p < 0,001$; 96,6% против 27,6% соответственно; $p < 0,001$). Максимальный и средний углы липидного ядра были больше, а минимальная и средняя толщины фиброзной капсулы были тоньше в группе разрыва, чем в группе эрозии бляшки ($p < 0,001$). Присутствие макрофагальной инфильтрации и кристаллов холестерина чаще наблюдалось в группе разрыва бляшки, чем в группе эрозии бляшки. (98,3% против 71,4%, $p < 0,001$; 88,1% против 21,4% соответственно; $p < 0,001$). В группе пациентов с разрывом бляшки чаще наблюдалась кальцификация, чем у пациентов с эрозией, однако различия не были статистически значимыми (45,8% против 26,8%, $p = 0,052$). Частота встречаемости микрососудов также не показала статистически значимых отличий между группами. Тромб визуализировался у всех пациентов, его длина не различалась между группами.

Таблица 2

Лабораторные показатели у пациентов с разрывом и эрозией бляшки

Параметр	Разрыв бляшки	Эрозия бляшки	p
n	59	56	
Лейкоциты, $10^9/л$	11,20 (9,40-15,40)	11,35 (9,52-15,12)	0,74
hs-C-реактивный белок, мг/л	7,25±4,57	7,47±5,04	0,82
Креатинин, мкмоль/л	80,37±20,34	76,01±24,66	0,30
Общий холестерин, ммоль/л	4,56±1,06	4,44±0,98	0,53
ЛПНП, ммоль/л	3,08±0,85	2,79±0,93	0,11
ЛПВП, ммоль/л	1,19±0,21	1,31±0,35	0,066
Триглицериды, ммоль/л	1,70±0,72	1,54±0,86	0,35
Глюкоза, ммоль/л	6,47 (5,31-9,76)	6,1 (5,11-7,36)	0,11
Креатинкиназа, Ед/л	176,0 (86,5-1203,0)	211,5 (93,0-637,0)	0,86
Креатинкиназа МВ, Ед/л	8,75 (1,32-60,12)	12,35 (1,82-65,15)	0,60
Тропонин I, нг/л	0,868 (0,138-20,593)	1,984 (0,185-17,617)	0,61

Таблица 3

Данные внутрикоронарной ОКТ в группах больных с разрывом и эрозией бляшки

Параметр	Разрыв бляшки	Эрозия бляшки	p
n	59	56	
Длина поражения, мм	21,55±6,11	17,92±4,41	<0,001
Минимальная площадь сосуда, $мм^2$	1,31 (0,86-1,66)	1,79 (1,29-2,48)	<0,001
Липидная бляшка, n (%)	59 (100)	29 (51,8)	<0,001
Фиброзная бляшка, n (%)	0 (0)	27 (48,2)	<0,001
Длина липидной бляшки, мм	15,10 (12,10-20,20)	8,90 (5,80-13,45)	<0,001
Средний угол липидного ядра, °	211,05±47,83	153,59±39,55	<0,001
Максимальный угол липидного ядра, °	360,0 (359,1-360)	230,0 (170,75-360)	<0,001
Минимальная толщина фиброзной капсулы, мкм	50 (40-60)	80 (60-95)	<0,001
Средняя толщина фиброзной капсулы, мкм	112,57±39,08	139,95±43,20	0,003
Фиброатерома с тонкой фиброзной капсулой, n (%)	57 (96,6)	8 (27,6)	<0,001
Кальцификация, n (%)	27 (45,8)	15 (26,8)	0,052
Инфильтрация макрофагами, n (%)	58 (98,3)	40 (71,4)	<0,001
Кристаллы холестерина, n (%)	52 (88,1)	12 (21,4)	<0,001
Микрососуды, n (%)	15 (25,4)	13 (23,2)	0,83
Тромб, n (%)	59 (100)	56 (100)	1,0
Длина тромба, мм	5,00±3,23	7,53±5,55	0,088

Эрозия внутрикоронарной бляшки играет важную роль в развитии ОКС [3, 4]. В ряде гистологических исследованиях было установлено, что разрыв бляшки является причиной коронарного тромбоза в 55-60%, а эрозия бляшки – в 33-44% случаев [8, 9]. Была выявлена повышенная частота эрозии бляшки у более молодых пациентов и у женщин [8]. В нашем исследовании эрозия бляшки также

была характерна чаще для молодых пациентов, однако не было выявлено достоверных различий частоты эрозии и разрыва бляшки у мужчин и женщин, что, вероятнее всего, связано с исследуемой популяцией. В исследовании Jia et al. (2013), в котором было обследовано 126 пациентов с ОКС методом ОКТ, эрозия чаще встречалась у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбСТ) и в более мо-

лодом возрасте по сравнению с разрывом бляшки [4]. Пациенты с эрозией бляшки реже страдали гиперхолестеринемией, чем пациенты с разрывом бляшки (1,8% против 27,1%, $p < 0,001$), что косвенно свидетельствует о разных патофизиологических процессах, лежащих в основе разрыва и эрозии бляшки.

Эрозия бляшки возникает в сосудах, богатых протеогликанами и гладкомышечными клетками. Интима эрозированных бляшек часто имеет скопление липида, однако некротическое ядро в отличие от разрыва бляшки встречается редко [1]. В исследовании все случаи разрывов бляшки имели в основе липидные бляшки, а в группе эрозии бляшки – только 51,8%. Эти наблюдения соответствуют данным патологических исследований, в которых некротическое ядро было обнаружено в 100% разрывов бляшек и в 47% эрозии бляшек [10]. Согласно гистологическим исследованиям нестабильные бляшки имеют следующие характеристики [1]: тонкую фиброзную капсулу (≤ 65 мкм), большое липидное ядро, инфильтрацию фиброзной капсулы активированными макрофагами.

В соответствии с этими данными пациенты в группе разрыва бляшки в сравнении с группой эрозии бляшки чаще имели более тонкую фиброзную капсулу, больший угол липидного ядра, наличие макрофагальной инфильтрации и кристаллов холестерина. Патологоанатомические и клинические исследования показали, что инфильтрация и накопление макрофагов – важные механизмы в возникновении нестабильных бляшек [1]. Активированные макрофаги вырабатывают повышенное количество матричных металлопротеиназ и катепсинов, которые уменьшают выработку

коллагена и индуцируют апоптоз гладкомышечных клеток, что может провоцировать разрыв бляшки [11]. Плотность инфильтрации макрофагов была выше у пациентов с ОКС, особенно в группе с разрывом бляшки, чем со стабильной стенокардией [12]. Наличие кристаллов холестерина часто ассоциируется с характеристиками нестабильной бляшки у пациентов с ОКС в инфарктзависимых артериях, а именно с инфильтрацией макрофагами, наличием микрососудов, разрывом бляшки и тромбозом. Частота наличия кристаллов холестерина была значительно выше у пациентов с ОКСпСТ по сравнению с ОКСбСТ (50,8% против 34,7% соответственно; $p = 0,032$) [13].

Таким образом, результаты ОКТ-исследований имеют высокую значимую корреляцию с данными гистологических исследований при ОКСпСТ. В исследовании пациенты с эрозией бляшки были более молодыми, реже страдали гиперхолестеринемией. По полученным данным ОКТ внутрикоронарная атеросклеротическая бляшка при разрыве чаще обладала признаками нестабильности, чем при эрозии.

К возможным недостаткам исследования можно отнести следующее: внутрикоронарный тромб может уменьшать способность ОКТ распознавать нижележащие структуры бляшки, поэтому пациенты с массивным тромбозом были исключены из данного исследования. Несмотря на высокий уровень разрешения характерный для ОКТ, его недостаточно для распознавания индивидуальных клеток эндотелия, поэтому эрозия бляшки диагностировалась по наличию дефекта эндотелия и отсутствию разрыва фиброзной капсулы.

Сведения об авторах статьи:

Мустафина Ирина Аликовна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: iramust@mail.ru.

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой урологии с курсом ИДПО, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Ишметов Владимир Шамильевич – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии, заведующий отделением рентгеноваскулярных методов диагностики Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450083, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: ishv75@mail.ru.

Загидуллин Науфаль Шамильевич – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: znaufal@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions / R. Virmani [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 2000. - Vol. 20(5). - P. 1262-1275.
2. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view / E. Falk [et al.] // *Eur Heart J.* - 2013. - Vol. 4. - P. 719-728.
3. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology / van der Wal A.C. [et al.] // *Circulation.* - 1994. - Vol. 89. - P. 36-44.
4. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography / H. Jia [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 2013. - Vol. 62(19). - P. 1748-1758.
5. Optical coherence tomography / D. Huang [et al.] // *Science.* - 1991. - Vol. 254(5035). - P. 1178-1181.
6. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography / I.K. Jang [et al.] // *Circulation.* - 2005. - Vol. 111(12). - P. 1551-1555.
7. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation / G.J. Tearney [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 2012. - Vol. 59. - P. 1058-1072.

8. Coronary Plaque Erosion Without Rupture Into a Lipid Core: A Frequent Cause of Coronary Thrombosis in Sudden Coronary Death / A. Farb [et al.]. // *Circulation* 1996. – Vol. 93. – P. 1354-1363.
9. Hisaki R. Plaque morphology of acute coronary syndrome / R. Hisaki, C. Yutani // *J Atheroscler Thromb.* – 1998. – Vol. 4. – P. 156-161.
10. Relationship of thrombus healing to underlying plaque morphology in sudden coronary death / M.C. Kramer [et al.]. // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P.122-132.
11. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture / P.K. Shah [et al.] // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92(6). – P. 1565-1569.
12. Clinical utility of quantitative bright spots analysis in patients with acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study / Y. Minami [et al.]. // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2015. – Vol. 31. – P. 1479-1487.
13. Association between cholesterol crystals and culprit lesion vulnerability in patients with acute coronary syndrome: An optical coherence tomography study / J. Dai [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2016. – Vol. 247. – P. 111-117.

УДК 616.366-003.7:616.153.915: 575.174.015.3

© Коллектив авторов, 2017

А.А. Сагдатова¹, Р.Х. Зулкарнеев¹,
Э.К. Хуснутдинова², А.Х. Нурғалиева², Ш.З. Загидуллин¹
**МНОГОФАКТОРНЫЕ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ РАЗВИТИЯ
ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО КАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», г. Уфа

В статье представлены результаты обследования пациентов с хроническим (ХКХ) и острым калькулезным холециститом (ОКХ). Проведен анализ взаимосвязи между наиболее значимыми клинико-лабораторными факторами, липидным спектром сыворотки крови и полиморфными локусами *rs693* гена *APOB-100* и *rs4131229* гена *ABCG5* с использованием ROC-анализа и бинарной логистической регрессии. В результате были построены математические модели вероятности развития фенотипов желчно-каменной болезни: $P(\text{ОКХ}) = 1/1 + \exp(-5,98 + 3,41 * (\text{связанный билирубин} > 4 \text{ мкмоль/л}) + 1,9 * (\text{возраст} > 63 \text{ лет}) + 2,384 * (\text{ЛПВП} \leq 1,08 \text{ ммоль/л}) + 1,602 * (\text{ЛПНП} > 1,68 \text{ ммоль/л}) + 1,421 * (\text{аллель С гена ABCG5}) - 2,618 * (\text{TG} > 0,74 \text{ ммоль/л}) + 1,291 * (\text{холестерин} > 5 \text{ ммоль/л})$, $P(\text{ХКХ}) = 1/1 + \exp(-3,073 + 1,157 * (\text{ЛПВП} \leq 1,09 \text{ ммоль/л}) + 1,382 * (\text{ЛПНП} > 2,48 \text{ ммоль/л}) + 1,661 * (\text{холестерин} > 5 \text{ ммоль/л}) + 0,615 * (\text{генотип X+X- гена ApoB-100})$, на основании которых созданы шкалы оценки риска развития хронического и острого калькулезного холецистита.

Ключевые слова: желчно-каменная болезнь, хронический и острый калькулезный холецистит, полиморфизм генов *ApoB-100*, *ABCG5*, липопротеины.

A.A. Sagdatova, R.Kh. Zulkarneev, E.K. Khusnutdinova, A.Kh. Nurgalieva, Sh.Z. Zagidullin

**MULTIFACTORIAL CLINICAL AND GENETIC MODEL
FOR THE DEVELOPMENT OF ACUTE AND CHRONIC
CALCULOUS CHOLECYSTITIS**

The article presents the results of a study of patients with chronic (CCC) and acute calculous cholecystitis (ACC). The work analyzed the relationship between the most important clinical and laboratory factors, lipid spectrum of blood serum and polymorphic loci *rs693* of *APOB-100* gene and *rs4131229* gene *ABCG5* using ROC analysis and binary logistic regression. As a result mathematical models of the probability of developing phenotypes of gallstone disease were created: $P(\text{ACC}) = 1/1 + \exp(-5,98 + 3,41 * (\text{Direct bilirubin} > 4 \text{ mmol/l}) + 1,9 * (\text{Age} > 63 \text{ years}) + 2,384 * (\text{HDL} \leq 1,08 \text{ mmol/l}) + 1,602 * (\text{LDL} > 1,68 \text{ mmol/l}) + 1,421 * (\text{Allele C gene ABCG5}) - 2,618 * (\text{TG} > 0,74 \text{ mmol/l}) + 1,291 * (\text{Cholesterol} > 5 \text{ mmol/l})$, $R(\text{CCC}) = 1/1 + \exp(-3,073 + 1,157 * (\text{HDL} \leq 1,09 \text{ mmol/l}) + 1,382 * (\text{LDL} > 2,48 \text{ mmol/l}) + 1,661 * (\text{Cholesterol} > 5 \text{ mmol/l}) + 0,615 * (\text{Genotype X+X- gene ApoB-100})$. On the basis of these we created a rating scale to assess the risk of developing chronic and acute calculous cholecystitis.

Key words: cholelithiasis, chronic calculous cholecystitis, gene polymorphism of *ApoB-100*, *ABCG5*, lipoproteins.

В настоящее время желчно-каменная болезнь (ЖКБ) является второй по распространенности гастроэнтерологической патологией во всем мире после язвенной болезни [1]. Заболевание встречается не только у пожилых, но и у молодых людей и даже у детей [2]. Образование желчных камней зависит от взаимодействия между генетическими и фенотипическими факторами риска. Предыдущие исследования показали, что генетический фон составляет ~25% от общего риска заболевания: была выявлена взаимосвязь нескольких литогенных генов, в частности гепатоканаликулярного транспортера холестерина *ABCG5/G8* с билирубинсвязанным фермен-

том *UGT1A1*, являющихся основными генетическими детерминантами желчных камней в организме человека [4].

Целью данной работы явилось построение модели развития фенотипов ЖКБ на основе анализа взаимосвязи наиболее значимых клинических признаков, а также полиморфных вариантов генов *APOB-100* (*7673C>T*; *rs693*) и *ABCG5* (*i7892 T>C*; *rs4131229*), контролирующих липидный обмен и их фенотипическую реализацию у больных с хроническим и острым калькулезным холециститом.

Материал и методы

Группу больных составили 195 взрослых индивидов в возрасте от 21 года до 87 лет