

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. Сагдатова<sup>1</sup>, Р.Х. Зулкарнеев<sup>1</sup>,  
Э.К. Хуснутдинова<sup>2</sup>, А.Х. Нурғалиева<sup>2</sup>, Ш.З. Загидуллин<sup>1</sup>  
**МНОГОФАКТОРНЫЕ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ РАЗВИТИЯ  
ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО КАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

<sup>2</sup>ФГБОУ 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

(средний возраст 56,1±0,9 года) с ЖКБ в стадии обострения, из них 115 имели диагноз хронический калькулезный холецистит (ХКХ). Они составили 1-ю группу (средний возраст 54,1±1,2 года), мужчин было 21 (18%), женщин – 94 (82%). Во 2-ю группу вошли 80 пациентов с острым калькулезным холециститом (ОКХ) (средний возраст 58,9±1,6 года), мужчин – 26 (33%), женщин – 54 (67%), госпитализированных в гастроэнтерологическое и хирургическое отделения ГБУЗ РБ ГКБ № 21 г. Уфа. В качестве контроля исследована группа практически здоровых лиц, состоящая из 172 человек в возрасте 67,2±0,88 года, из них мужчин – 51 (30%), женщин – 121 (70%). Диагностику ЖКБ проводили на основании анамнеза, объективного осмотра, общеклинического обследования – общий анализ крови, ультразвуковое исследование желчного пузыря; также был проанализирован липидный (ЛПНП, ЛПВП, триглицериды) и биохимический (билирубин общий и связанный, печеночные ферменты, холестерин, щелочная фосфатаза) профили сыворотки крови пациентов.

Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции [6]. Амплификацию исследованных локусов ДНК проводили с помощью полимеразной цепной реакции синтеза ДНК на амплификаторе «GeneAmp PCR System 2720» (США). Определение нуклеотидных замен проводили методом полиморфизма длин рестриционных фрагментов

(ПДРФ-анализ). На проведение исследования получено одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в настоящем исследовании.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением программного обеспечения MS Office Excel и программы SPSS (версия 15). Нормальность распределения проверялась по критерию Пирсона ( $\chi^2$ ). Различия среднеарифметических величин считали достоверными при  $p < 0,05$ . При попарном сравнении частот аллелей и генотипов, полового признака в группах больных и контроля применялся критерий  $\chi^2$  для таблиц сопряженности 2×2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Для количественных клинических показателей вычисляли средние величины и их стандартные ошибки ( $M \pm m$ ). Сравнение групп проводили с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок и теста Манна–Уитни для распределения, отличного от нормального. Затем к полученным данным применяли ROC-анализ, полипараметрический анализ с целью определения бинарной логистической регрессионной зависимости между ними.

### Результаты и обсуждение

Проведено попарное сравнение генетических факторов между контрольной группой и больными. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов rs693 гена APOB-100 и rs4131229 гена ABCG5 у больных ЖКБ и практически здоровых лиц, n (%)

Показатель		Контрольная группа					
		ХКХ	ОКХ	$P$	$\chi^2$	$P$	$\chi^2$
Генотипы	APOB-100	X+X+	36(26,1)	18(19,2)	0,29	13(18,6)	0,3
		X+X-	64(46,4)	58(61,7)	0,03	35(50)	0,73
		X-X-	38(27,5)	18(19,2)	0,19	22(31,4)	0,67
	ABCG5	CC	25(14,9)	21(20)	0,36	17(22,7)	0,21
		CT	73(43,7)	42(40)	0,63	38(50,7)	0,39
		TT	69(41,3)	42(40)	0,93	20(26,7)	0,04
Аллели	APOB-100	X+	136(40,5)	94(50)	0,04	61(43,6)	0,6
		X-	200(59,5)	94(50)	0,04	79(56,4)	0,6
	ABCG5	C	123(36,8)	84(40)	0,51	72(48)	0,03
		T	211(63,2)	126(60)	0,51	78(52)	0,03

Примечание. n – численность групп.

В результате анализа фенотипических факторов, представленных в табл. 2, при попарном сравнении 1-й и 2-й групп между собой выявлена взаимосвязь ИМТ с ХКХ, а показателей повышенного уровня ферментов печени АЛТ и АСТ, общего и связанного билирубина, щелочной фосфатазы и уровня ЛПВП – с острым калькулезным холециститом.

Следующей задачей был выбор из множества полученных данных наиболее эффективных факторов, обладающих наилучшей

предсказательной способностью и прогнозирующих развитие заболеваний. Для ее решения использовали ROC-анализ и регрессионный логистический анализ, результаты которых показали, что наличие высоких значений связанного билирубина, ЛПНП, триглицеридов и общего холестерина, низких значений ЛПВП, возраста старше 63 лет и аллеля С гена ABCG5 имело взаимосвязь с ОКХ, а наличие высокого общего холестерина, ЛПНП, низкого ЛПВП и генотипа X+X- гена APOB-

100 – с ХКХ. Следующей нашей целью было создание простого клинического инструмента, который может быть внедрен в ежедневную клиническую практику. Для более легкого использования результатов многомерного

анализа мы применили переменные, превращенные в категориальные единицы с помощью ROC – анализа, и создали клинико-генетические шкалы оценки риска развития фенотипов ЖКБ (табл. 3).

Таблица 2

Фенотипические факторы, влияющие на развитие вариантов течения желчно-каменной болезни (M±m)

Признак	Контрольная группа (N=172)	ХКХ (N=115)	ОКХ (N=80)	P <sub>хкх/окх</sub>
Возраст, лет	67,2±0,88 (19-87)	54,1±1,2 (23-84) P = 0,181	58,9±1,6 (21-87) P = 0,149	0,305
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,33±0,37 (14,50-0,40)	27,41±0,51 (18,37-45,52) P < 0,001	24,73±0,38 (17,63-35,16) P = 0,515	0,001
АЛТ, Ед/л	16,81±0,63 (2-39)	35,6±4,9 (6,8-375)P<0,001	121,6±20,9 (8-904) P < 0,001	0,001
АСТ, Ед/л	19,4±0,7 (2-40)	34,2±4,65 (9-373) P = 0,001	95,1±15,1 (9-761) P < 0,001	0,001
ЩФ, Ед/л	71,50±2,74 (11-145)	126,26±8,58 (6-460)P < 0,001	235,87±23,05 (25-1363)P< 0,001	0,001
Общий билирубин, мкмоль/л	11,42±0,3 (2-20)	15,96±0,99 (5,6-102)P<0,001	42,75±8,24 (8,5-561)P<0,001	0,001
Связанный билирубин, мкмоль/л	2,20±0,03 (1,5-2,9)	5,97±0,44 (2-48) P < 0,001	21,84±4,01 (2,4-240)P<0,001	0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,26±0,008 (1,09-1,9)	1,3±0,05 (0,73-2,1) P=0,341	1,19±0,05 (0,49-2,10) P=0,11	0,007
ЛПНП, ммоль/л	1,98±0,04 (1,68-3,26)	2,69±0,09 (1,28-5,15) P<0,001	2,63±0,10(1,22-4,79) P<0,001	0,349
Триглицериды, ммоль/л	0,78±0,01 (0,69-1,12)	1,36±0,06 (0,69-3,54) P<0,001	1,26±0,06 (0,56-2,25) P<0,001	0,657
Холестерин, ммоль/л	4,21±0,05 (2,1-5,0)	5,77±0,11 (2,7-9,3) P < 0,001	5,45±0,13 (2,9-8,4) P < 0,001	0,761

Таблица 3

Бинарная логистическая регрессия факторов риска развития фенотипов желчно-каменной болезни

Заболевание	Факторы риска	P	OR, отношение шансов	95%-ный доверительный интервал	Признак	Балл
ОКХ	Аллель С гена ABCG5	0,001	4,143	1,742 - 9,849	Наличие	1
					Отсутствие	0
	Возраст, лет	0,0002	6,6877	2,432 - 18,394	>63	1
					≤63	0
	ЛПВП, ммоль/л	0,001	10,844	3,809 - 30,873	≤1,08	1
					>1,08	0
	ЛПНП, ммоль/л	0,009	4,962	1,505 - 16,363	>1,68	1
					≤1,68	0
	Триглицериды, ммоль/л	0,001	0,073	0,022 - 0,246	>0,74	1
					≤0,74	0
Холестерин общий, ммоль/л	0,015	3,636	1,289 - 10,255	>5	1	
				≤5	0	
Связанный билирубин, мкмоль/л	0,0002	30,219	5,148 - 177,406	> 4	1	
				≤ 4	0	
ХКХ	Генотип X+X- гена ApoB-100	0,042	1,849	1,022 - 3,349	Наличие	1
					Отсутствие	0
	Холестерин общий, ммоль/л	0,001	5,263	2,894 - 9,573	>5	1
					≤5	0
	ЛПНП, ммоль/л	0,001	3,984	2,081 - 7,624	>2,48	1
					≤2,48	0
ЛПВП, ммоль/л	0,001	3,179	1,825 - 5,539	≤1,09	1	
				>1,09	0	

На основании полученных в исследовании значений разработаны клинико-генетические модели для оценки вероятности развития острого и хронического калькулезного холецистита, которые могут быть применены для диагностики ЖКБ в реальной клинической практике по мере развития доступности технологий генотипирования:  $P_{(ОКХ)}=1/1+\exp(-5,98+3,41*(\text{связанный билирубин}>4 \text{ мкмоль/л}) + 1,9*(\text{возраст} > 63 \text{ лет}) + 2,384*(\text{ЛПВП}\leq 1,08 \text{ ммоль/л})+1,602*(\text{ЛПНП} > 1,68 \text{ ммоль/л})+1,421*$

(аллель С гена ABCG5) – 2,618 (ТГ > 0,74ммоль/л) + 1,291\* (холестерин>5ммоль/л).

$P_{(ХКХ)}= 1/1 + \exp(-3,073 + 1,157*(\text{ЛПВП} \leq 1,09 \text{ ммоль/л}) + 1,382*(\text{ЛПНП}>2,48 \text{ ммоль/л}) + 1,661*(\text{Холестерин}>5 \text{ ммоль/л}) + 0,615*(\text{Генотип X+X- гена ApoB-100})$ .

Таким образом, нами определены взаимосвязи таких факторов риска в механизме развития хронического и острого калькулезного холецистита, как нарушение липидного обмена, повышение связанного билирубина в

крови, наличие аллеля с гена *abcg5* и генотипа *x+x-* гена *аров-100*. Эти факторы по отдельности находят свое подтверждение в работах других ученых. Так, в исследовании *s. Stender et al.* Также найдена причинно-следственная связь высоких уровней билирубина сыворотки крови с риском развития жкб [5]. В популяции китайцев установлено, что мужчины, носители аллеля *rs4131229\*т* гена *abcg5*, характеризуются снижением концентрации общего холестерина, холестерина лпвп, триглицеридов и отношения *ароа1/ароб* [3].

Созданы клиничко-генетические модели и разработаны формулы для оценки вероятности развития острого и хронического калькулезного холецистита при наличии жкб, которые позволяют представить количественную оценку механизма формирования холелитиаза и выявить пациентов с факторами риска развития острого или хронического калькулезного холецистита, которым можно провести раннюю лапароскопическую холецистэктомию.

## Выводы

1. К основным генотипическим факторам развития острого калькулезного холецистита относятся: наличие аллеля *С* полиморфного варианта *rs4131229* гена *ABCG5* и такие фенотипические признаки, как связанный билирубин сыворотки крови  $>4$  мкмоль/л, возраст  $> 63$  лет, нарушения липидного обмена в виде ЛПВП  $\leq 1,08$  ммоль/л, ЛПНП  $> 1,68$  ммоль/л, уровень общего холестерина  $> 5$  ммоль/л. К факторам развития хронического калькулезного холецистита – наличие генотипа *X+X-* полиморфного варианта *rs693* гена *АроВ-100*, нарушения липидного обмена в виде ЛПВП  $\leq 1,09$  ммоль/л, ЛПНП  $> 2,48$  ммоль/л, уровень общего холестерина  $> 5$  ммоль/л.

2. Созданы прогностические клиничко-генетические шкалы и формулы для оценки вероятности развития фенотипов ЖКБ – острого и хронического калькулезного холецистита.

### Сведения об авторах статьи:

**Сагдатова Алия Альфридовна** – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: [aliyasg@rambler.ru](mailto:aliyasg@rambler.ru).

**Зулкарнеев Рустем Халитович** – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)246-53-97.

**Хуснутдинова Эльза Камилевна** – д.б.н., профессор, зав. кафедрой генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГУ, зав. отделом геномики и лабораторией молекулярной генетики человека ФГБУН «Институт биохимии и генетики, Уфимский научный центр РАН». Адрес: 450054, г. Уфа, проспект Октября, 71. Тел./факс: 8(347)229-96-71. E-mail: [biodekanat@yandex.ru](mailto:biodekanat@yandex.ru).

**Нургалиева Альфия Хаматьяновна** – к.б.н., доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГУ. Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32. E-mail: [Alfiyakh83@gmail.com](mailto:Alfiyakh83@gmail.com).

**Загидуллин Шамиль Зарифович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)246-53-97. E-mail: [zshamil@inbox.ru](mailto:zshamil@inbox.ru).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Селезнева, Э.Я. Особенности клинического течения сочетания желчнокаменной и язвенной болезни у больных в пожилом и старческом возрасте / Э.Я. Селезнева // Клиническая геронтология. – 2006. – № 1. – С. 66-68.
2. Циммерман, Я.С. Гастроэнтерология: руководство / Я.С. Циммерман. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 800 с.
3. ATP-Binding Cassette Transporter G5 and G8 Polymorphisms and Several Environmental Factors with Serum Lipid Levels / Li Q. [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, № 5. – P. 372-379.
4. Dissecting the genetic heterogeneity of gallbladder stone formation / Krawczyk M. [et al.] // Seminars in Liver Disease. – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 157-172.
5. Extreme bilirubin levels as a causal risk factor for symptomatic gallstone disease / Stender S. [et al.] // JAMA Intern. Med. – 2013. – Vol. 173, № 13. – P. 1222-1228.
6. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA // Methods in molecular biology / Ed. Walker J.M. N.Y.; Haman press. – 1984. – Vol. 2. – P. 31-34.

УДК 618.3-06:616.1

© Р.Ф. Богданова, В.Р. Амирова, А.И. Галимов, 2017

Р.Ф. Богданова, В.Р. Амирова, А.И. Галимов  
**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН  
 С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**  
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
 Минздрава России, г. Уфа*

Увеличение доли сердечно-сосудистой патологии среди женщин с экстрагенитальными заболеваниями на сегодняшний день является актуальной проблемой. Особую значимость данная патология приобретает в период беременности, при которой органы женщины испытывают значительную нагрузку. Нами проведен анализ течения беременности и родов 113 женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Установлено, что у женщин с сердечно-сосудистой патологией отягощены наследственный и акушерский анамнезы. Беременность у других женщин протекала на фоне токсикоза, гестоза, хрониче-