

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ФАКТОРОВ СИСТЕМЫ ВОСПАЛЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ

Зотова И. В.^{1,2}, Бровкин А. Н.², Фаттахова Э. Н.⁴, Никитин А. Н.², Носиков В. В.³, Бражник В. А.^{1,5}, Затеищиков Д. А.^{1,2,5}

Цель. Выявление ассоциации наследственных особенностей факторов воспаления с риском неблагоприятного исхода у больных мерцательной аритмией (МА).

Материал и методы. Наблюдали 258 больных (68,5±0,67 лет) с клапанной МА, фиксируя развитие ишемического инсульта, инфаркта миокарда, венозных и артериальных тромбозов. Срок наблюдения составил 455±11,71 дней.

Результаты. Факторами, независимо ассоциированными с развитием ишемического инсульта у больных, не получающих антикоагулянты (n=101), явилось носительство аллеля С полиморфного маркера rs2228145(A/C) гена рецептора ИЛ-6 (ОШ 13,25 ДИ 1,57-112,18, p=0,018), возраст ≥75 лет (ОШ 1,1, ДИ 0,99-1,2, p=0,032) и ФВ ЛЖ (ОШ 0,97 ДИ 0,94-0,99 p=0,027), с развитием "тромботической конечной точки" — СД (ОШ 4,3 ДИ 1,46-12,45 p=0,008), ФВ ЛЖ (ОШ 0,96 ДИ 0,94-0,98, p<0,0001) и носительство аллеля С полиморфного маркера rs2228145(A/C) гена рецептора ИЛ-6 (ОШ 4,03 ДИ 1,07-15,26, p=0,04). Не выявлено ассоциации с неблагоприятными исходами полиморфизма генов ИЛ-6 (G(-174)C и G(-572)C), ИЛ-10 (C(-819)T), ФНО (G(-238)A, G(-308)A) и ФНОα rs180630). У получающих адекватную антикоагулянтную терапию (n=157) достоверной ассоциации полиморфизма гена рецептора ИЛ-6 с развитием неблагоприятных исходов также не выявлено.

Заключение. Таким образом, носительство аллеля С полиморфного маркера rs2228145(A/C) гена рецептора ИЛ-6 может быть независимым маркером риска неблагоприятного исхода у больных с "клапанной" МА, потенциально, позволяющим отбирать для лечения больных, не имеющих достаточного уровня риска по общепринятым шкалам.

Российский кардиологический журнал 2015, 10 (126): 35–41
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-35-41>

Ключевые слова: мерцательная аритмия, полиморфизм факторов воспаления, полиморфизм гена рецептора интерлейкина 6, риск инсульта, риск тромбоза.

¹ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, Москва; ²ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов клинической помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва; ³ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эммануэля РАН, Москва; ⁴ГБУЗ Городская клиническая больница №17 ДЗ г. Москвы, Москва; ⁵ГБУЗ Городская клиническая больница №51 ДЗ г. Москвы, Москва, Россия.

Зотова И. В. — к.м.н. доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, с.н.с. лаборатории генетики, Бровкин А. Н. — к.б.н., с.н.с. лаборатории генетики, Фаттахова Э. Н. — врач кардиологического отделения, Никитин А. Н. — к.б.н., зав. лабораторией генетики, Носиков В. В. — д.б.н., профессор, зав. лабораторией постгеномных молекулярно-генетических исследований, Бражник В. А. — доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, к.м.н., главный врач, Затеищиков Д. А.* — д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, в.н.с. лаборатории генетики, зав. первичным сосудистым отделением.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dz@bk.ru

ИИ — ишемический инсульт, АКТ — антикоагулянтная терапия, ФВ — фракция выброса, ЛЖ — левый желудочек, МА — мерцательная аритмия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ЗСН — застойная сердечная недостаточность, НМК — нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, н/к — нижние конечности, БЦА — брахиоцефальные артерии, ВТЭ — венозные тромбозы, ОКС — острый коронарный синдром, ОИМ — острый инфаркт миокарда, НС — нестабильная стенокардия, ТЭ — тромбоз, ТЭО — тромбоз эмболические осложнения, КТ — конечная точка.

Рукопись получена 30.07.2015

Рецензия получена 03.08.2015

Принята к публикации 10.08.2015

GENETIC POLYMORPHISM OF INFLAMMATORY FACTORS IS ASSOCIATED WITH THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS OF ATRIAL FIBRILLATION

Zotova I. V.^{1,2}, Brovkin A. N.², Fattakhova E. N.⁴, Nikitin A. N.², Nosikov V. V.³, Brazhnik V. A.^{1,5}, Zateyshchikov D. A.^{1,2,5}

Aim. To reveal the association of hereditary specifics of inflammatory factors with the adverse risk in atrial fibrillation (AF).

Material and methods. Totally 258 patients studied (68,5±0,67 y.o.) with non-valvular AF, recording the events as ischemic stroke, myocardial infarction, venous and arterial thromboembolism. Mean follow-up was 455±11,71 days.

Results. Factors that are independently associated with ischemic stroke development in patients not receiving anticoagulants (n=101), were the allele C of polymorphic marker rs2228145(A/C) of gene IL-6 receptor (OR 13,25 CI 1,57-112,18, p=0,018), age ≥75 y.o. (OR 1,1, CI 0,99-1,2, p=0,032) and EF LV (OR 0,97 CI 0,94-0,99 p=0,027), with a "thrombotic endpoint" development — DM (OR 4,3 CI 1,46-12,45 p=0,008), EF LV (OR 0,96 CI 0,94-0,98, p<0,0001) and carriage of allele C of polymorphic marker rs2228145(A/C) of receptor to IL-6 gene (OR 4,03 CI 1,07-15,26, p=0,04). There was no association with adverse outcomes in genes IL-6 polymorphisms as (G(-174)C and G(-572)C), IL-10 (C(-819)T), ФНО (G(-238)A, G(-308)A) and ФНОα rs180630). In those receiving adequate anticoagulant therapy (n=157) there was no significant association of IL-6 receptor gene polymorphism with adverse outcomes.

Conclusion. Therefore, the carriage of allele C of polymorphic marker rs2228145(A/C) of the IL-6 receptor gene might be an independent risk marker for adverse outcome in non-valvular AF, potentially, being a selection tool for those patients not having enough high risk according to common scores.

Russ J Cardiol 2015, 10 (126): 35–41

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-35-41>

Key words: atrial fibrillation, inflammation factors polymorphism, interleukin 6 receptor gene polymorphism, stroke risk, thrombosis risk.

¹FSBI APE Central state medical Academy of the administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow; ²FSBI Federal Scientific-Clinical Center of Specialized Types of Clinical Assessment and Medical Technologies FMBA Russia, Moscow; ³FSBSI Institute of Biochemical Physics n.a. Emmanuele RAS, Moscow; ⁴SBHI City Clinical Hospital №17 HD of Moscow, Moscow; ⁵SBHI City Clinical Hospital №51 HD Moscow, Russia.

Вслед за атеросклерозом и венозными тромбозами (ВТЭ), в механизме развития которых воспалительным реакциям стали отводить одну из ключевых ролей, подобные закономерности выявлены и для развития тромбозомических осложнений (ТЭО) при мерцательной аритмии (МА).

Ранее было установлено, что целый ряд факторов системы воспаления ассоциирован с развитием протромботического статуса при неклапанной МА [1]. Например, повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) у больных с низким и умеренным риском инсульта был ассоциирован с наличием тромба в ушке левого предсердия [2]. В трехлетнем проспективном исследовании выявлена независимая ассоциация высокого уровня фактора некроза опухоли (ФНО) с развитием ишемического инсульта (ИИ) у больных с постоянной формой МА [3]. Подобное прогностическое влияние установлено и для интерлейкина 6 (ИЛ-6) — одного из самых широко изучаемых цитокинов, характеризующегося как анти-, так и провоспалительной активностью, повышающего экспрессию тканевого фактора, фибриногена, фактора VIII и фактора Виллебранда [4].

Оценка влияния воспалительных маркеров на риск инсульта сопряжена с целым рядом проблем, обусловленных высокой лабильностью их уровней в плазме. Поэтому более перспективным представля-

ется изучение полиморфизма генов, кодирующих эти факторы. Ранее уже были установлены ассоциации целого ряда полиморфных маркеров генов ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1 β , ИЛ-13 с риском развития ВТЭ [5, 6]. При этом, у больных с МА влияние врожденных особенностей функционирования системы воспаления на риск развития ТЭО практически не изучалось.

Целью настоящей работы явилось выявление полиморфных маркеров генов факторов системы воспаления, ассоциированных с риском развития неблагоприятного исхода у больных МА.

Материал и методы

В наблюдательное исследование было включено 258 больных с неклапанной МА (впервые выявленной, пароксизмальной, персистирующей, постоянной) госпитализированных в стационар или обратившихся амбулаторно по любым причинам. Критериями не включения являлись только: 1) отсутствие согласия больного на участие в наблюдении, 2) невозможность дальнейшего контакта с больным и 3) очевидные признаки ревматического поражения клапанов сердца или протезирование клапанов сердца в анамнезе.

Клиническая характеристика включенных больных представлена в таблице 1. Средний возраст пациентов составил 68,5 \pm 0,67 лет, примерно равное коли-

Таблица 1

Клиническая характеристика

Параметр	n (%)
Мужчины/женщины	128 (49,6)/130 (50,4)
Возраст, лет	68,5 \pm 0,67
Артериальная гипертензия	235 (91,1)
ИБС	170 (65,9)
ПИКС	55 (21,3)
Атеросклеротический аортальный стеноз	31 (12)
Форма МА: постоянная/персистирующая/пароксизмальная/впервые выявленная	110 (42,6)/48 (18,6)/73 (28,3)/27 (10,5)
ЗСН/бессимптомное снижение ФВ менее 40%	131 (50,8)/2 (0,8)
НМК в анамнезе	49 (19)
СД 2 типа	49 (19)
Атеросклероз сосудов н/к/аорты/БЦА	46 (17,8)/105 (40,7)/15 (5,8)
Курение /курение в анамнезе	37 (14,3)/39 (15,1)
ВТЭ	21 (8,1)
Индекс CHA ₂ DS ₂ -VASc:	
0	0
1	16 (6,2)
2	41 (15,9)
3	56 (21,7)
4	68 (26,4)
5	39 (15,1)
6	23 (8,9)
7	13 (5,0)
8	1 (0,4)
9	1 (0,4)

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ЗСН — застойная сердечная недостаточность, НМК — нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, н/к — нижние конечности, БЦА — брахиоцефальные артерии, ВТЭ — венозные тромбозы.

чество мужчин и женщин, подавляющее число больных страдали артериальной гипертензией, более 65% имели в анамнезе ишемическую болезнь сердца (ИБС), более половины — застойную сердечную недостаточность. Все пациенты имели умеренный или высокий риск развития инсульта, рассчитанный по шкале CHA₂DS₂-VASc.

За пациентами осуществлялось проспективное наблюдение (среднее время составило 489,6±11,71 дней). Регистрировали случаи смерти и развития всех типов артериальных и венозных тромботических/тромбоэмболических событий. Оценивалась частота развития двух типов “конечной точки” — 1) сумма всех ИИ, 2) сумма ИИ, инфарктов миокарда, венозных и артериальных тромбоемболий (“тромботическая конечная точка”).

Определялись три полиморфных маркера гена ФНО, один маркер гена интерлейкина-10 (ИЛ-10), два маркера гена ИЛ-6 и один маркер гена рецептора ИЛ-6. Информация по использованным праймерам и зондам суммирована в таблице 2. Выделение ДНК осуществлялось на автоматической станции QiaCube. Амплификацию полиморфных участков генов проводили с помощью полимеразной цепной реакции “в реальном времени” на термоциклере “ABI StepOnePlus” (Applied Biosystems) в 20 мкл реакционной смеси следующего состава: 70 мМ Трис-НСl, рН 8,8, 16,6 мМ сульфат аммония, 0,01%-ный Твин-20, 2 мМ хлорид магния, 200 нМ каждого dNTP, 500 нМ праймеров, 250 нМ флуоресцентных зондов, 1,5 ед. Таq ДНК-полимеразы, 50-100 нг геномной ДНК. Условия амплификации фрагментов ДНК: 95С/2 мин — 1-й цикл; 94С/10 сек, 54-66С/60 — 40 циклов. Анализ генотипов полиморфных маркеров ряда генов проводили методом детекции флуоресценции “по конечной точке” на термоциклере “ABI StepOnePlus” (Applied Biosystems) с помощью встроенных средств программного обеспечения SDS версии 2.2.

Частоты изученных полиморфных маркеров представлены в таблице 3. Распределение частот генотипов всех исследованных полиморфных маркеров соответствовало уравнению Харди-Вайнберга ($aa^2+2ab+bb^2=1$). Соответствие распределению рассчитывалось при помощи программного калькулятора Кнуда Кристенсена [<http://www.ihh.kvl.dk/html/kc/porgen/genetik/applets/0.htm>].

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы SPSS 22.0. Для протяженных показателей был проведен анализ распределения и критериев его соответствия нормальному. Поскольку распределение всех изученных параметров не соответствовало нормальному, для анализа применяли непараметрические методы расчета. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины и их ошибки ($M\pm m$). Для оценки достоверности их различия использовали непараметрический тест Mann-

Таблица 2

Последовательности праймеров и зондов, использованных для определения полиморфных маркеров

Маркер	Последовательности праймеров и зондов
ИЛ-6 G(-174)C	FJ — GACCTAAGCTGCACCTTTTC RJ — GGTTGAGACTCTAATATTGAGAC FAM — TGTCTTGCCATGCTAA — BHQ-1 VIC — TGTCTTGCCATGCTAA — BHQ-2
ИЛ-6 G(-572)C	FJ — GAGACGCCTTGAAGTAAC RJ — GCCTGGGATTATGAAGAAG FAM — AACAGCCCTCAGAC — BHQ-1 VIC — AACAGCCCTCAGAC — BHQ-2
рецептор ИЛ-6 rs2228145	FJ — TCCTCTCCTCCTCTATC RJ — CTCAGAACATGGCAATG FAM — CTAGTGCAAGATTCTTCT — BHQ-1 VIC — CTAGTGCAAGCTTCTTCT — BHQ-2
ИЛ-10 C(-819)T	FJ — GCTCTTATATGCTAGTCA RJ — CAAGTTTCATTCTATGTG FAM — ATGTAATATCTCTGTGCC — BHQ-1 VIC — ATGTAACATCTCTGTGCC — BHQ-2
ФНО α G(-238)A	FJL — CCTACACACAATCAGTCA RJL — CAAGCATCAAGGATACCC FAM — CTGCTCCGATCCG — BHQ-1 VIC — CTGCTCTGATCCG — BHQ-2
ФНО α G(-308)A	FJL — CTGTCTGGAAGTTAGAAGG RJL — GACTGATTGTGTGTAGGA FAM — CCGTCCCATGCC — BHQ-1 VIC — CCGTCCCATGCC — BHQ-2
ФНО α rs180630	FJ — GGTAGGAGAATGTCCAG RJ — GTCCCTGTATCCATA FAM — ACCCCCACTTAACGA — BHQ-1 VIC — ACCCCCACTTAACGA — BHQ-2

Сокращения: ИЛ — интерлейкин, ФНО — фактор некроза опухоли.

Таблица 3

Частоты встречаемости изученных полиморфных маркеров генов системы воспаления

Маркер	Частоты генотипов, %
ИЛ-6 G(-174)C, n=239 GG/GC/CC	72 (30,1%)/110 (46,0%)/57 (23,9%)
ИЛ-6 G(-572)C, n=248 GG/GC/CC	215 (86,7%)/30 (12,1%)/3 (1,2%)
рецептор ИЛ-6 rs2228145, n=171 AA/AC/CC	81 (47,4%)/79 (46,2%)/11 (6,4%)
ИЛ-10 C(-819)T, n=257 CC/CT/TT	159 (61,9%)/87 (33,8%)/11 (4,3%)
ФНО α G(-238)A, n=250 GG/GA/AA	230 (92,0%)/19 (7,6%)/1 (0,4%)
ФНО α G(-308)A, n=247 GG/GA/AA	191 (77,3%)/54 (21,9%)/2 (0,8%)
ФНО α rs180630, n=249 CC/CA/AA	176 (70,7%)/57 (22,9%)/16 (6,4%)

Сокращения: ИЛ — интерлейкин, ФНО — фактор некроза опухоли.

Whitney. Дискретные величины сравнивали по критерию χ^2 Пирсона. В качестве основного анализируемого события рассматривали первое, наступившее у больного, неблагоприятное событие. Клинические показа-

Таблица 4

Сравнительная характеристика больных, получающих и не получающих антикоагулянты

Параметр	Антикоагулянты	Нет антикоагулянтов	p
Возраст	67,9±0,74	69,2±1,31	нд
≥75 лет	23,6%	35,6%	0,012
Пол	46,9%/53,1%	52,2%/47,8%	нд
АГ	91,1%	91,7%	нд
ПИКС	26,3%	27,5%	нд
СД 2 типа	18,5%	19,8%	нд
Первичный атеросклероз	28,0%	38,5%	нд
НМК в анамнезе	21,1%	19,6%	нд
ЗСН	48,4%	57,3%	нд
СН III-IV ФК NYHA на момент включения	21%	38,6%	0,017

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, НМК — нарушение мозгового кровообращения, ЗСН — застойная сердечная недостаточность.

Таблица 5

Результаты проспективного наблюдения в зависимости от приема антикоагулянтов

Все пациенты, n=258	Антикоагулянты, n=157	Нет антикоагулянтов, n=101	p
Смерть от любой причины	3 (1,9%)	19 (18,8%)	<0,0001
Фатальный инфаркт	0	1	
Фатальный инсульт	1	9	
Внезапная смерть	1	1	
Декомпенсация ЗСН	0	4	
ВТЭ	0	1	
Другие причины	1	3	
Нефатальный ОКС	3 (1,9%)	7 (6,9%)	0,019
ОИМ	2	1	
НС	1	5	
неуточненный	0	1	
Ишемический инсульт	5 (3,2%)	10 (9,9%)	0,02
Нефатальный	4	1	
Системные ТЭ	1 (0,6%)	3 (2,97%)	нд
Артериальные	0	2	
Венозные	1	1	
"Тромботическая" КТ	10 (6,4%)	21 (20,8%)	<0,0001

Сокращения: ЗСН — застойная сердечная недостаточность, ВТЭ — венозные тромбозы, ОКС — острый коронарный синдром, ОИМ — острый инфаркт миокарда, НС — нестабильная стенокардия, ТЭ — тромбозы, КТ — конечная точка.

тели, связь которых с исходами показала достоверный характер при однофакторном регрессионном анализе, включены в многофакторный регрессионный анализ в модели Кокса, проводимый пошаговым методом с включением переменных при $p < 0,05$.

Результаты

Несмотря на то, что риск развития инсульта у включенных в исследование больных на момент

включения определялся как умеренный и высокий, только 157 (60,9%) включенных больных получали адекватную антикоагулянтную терапию (АКТ) в течение всего периода проспективного наблюдения. Из них, варфарин с регулярным контролем МНО принимали 148 (94,3%) пациентов, 7 (4,5%) больных получали дабигатран (4 пациента в дозе 300 мг/день, 3 — в дозе 220 мг/день), 2 пациента — ривароксабан в дозе 20 мг/день.

По большинству клинических параметров группы больных, получающих и не получающих антикоагулянты, достоверно не различались (табл. 4). Анализ показывает, что прием антикоагулянтов определялся не риском инсульта (все включенные больные нуждались в приеме антикоагулянтов), а возможностью контроля МНО. Именно поэтому у пациентов, получавших антикоагулянты, чуть реже встречалась сердечная недостаточность III-IV ФК и среди них было меньше лиц старше 75 лет.

Результаты проспективного наблюдения за больными, получающими и не получающими АКТ, представлены в таблице 5. Факторы риска развития тромботических/ТЭО в этих группах существенно различались.

У не получающих АКТ больных (n=101) с риском развития ИИ оказались ассоциированы: СД 2 типа (ОШ 4,2, ДИ 1,45-12,34, $p=0,008$), ФВ ЛЖ (ОШ 0,91, ДИ 0,76-0,96, $p=0,037$), возраст ≥ 75 лет (ОШ 8,4, ДИ 1,68-42,49, $p=0,01$) и носительство аллеля С полиморфного маркера rs2228145 гена рецептора ИЛ-6 (ОШ 9,2, ДИ 1,1-77,6, $p=0,041$). При проведении многофакторного регрессионного анализа (модель Кокса) независимыми предикторами развития ИИ явились: носительство аллеля С полиморфного маркера rs2228145 гена рецептора ИЛ-6 (ОШ 13,25 ДИ 1,57-112,18, $p=0,018$), возраст ≥ 75 лет (ОШ 1,1, ДИ 1,008-1,2, $p=0,032$) и ФВ ЛЖ (ОШ 0,97 ДИ 0,94-0,99 $p=0,027$) (рис. 1). Ассоциаций с исходами других изученных полиморфных маркеров выявлено не было.

Аллель С полиморфного маркера rs2228145 гена рецептора ИЛ-6 оказался также ассоциирован с развитием любого тромботического или тромбоэмболического события у больных, не получавших антикоагулянты. По данным однофакторного анализа, достоверная связь с риском развития "тромботической конечной точки" выявлена для СД 2 типа (ОШ 4,5, ДИ 1,6-13,1, $p=0,005$), возраста ≥ 75 лет (ОШ 2,8, ДИ 1,03-7,5, $p=0,044$), ФВ ЛЖ (ОШ 0,97, ДИ 0,95-0,99, $p=0,004$), атеросклероза периферических артерий (ОШ 2,8, ДИ 1,1-7,5, $p=0,039$) и носительства аллеля С полиморфного маркера rs2228145 гена рецептора ИЛ-6 (ОШ 3,9, ДИ 1,3-12,2, $p=0,018$). При проведении многофакторного анализа (регрессия Кокса), независимыми предикторами развития "тромботической конечной точки" были СД 2 типа (ОШ 4,3 ДИ 1,46-12,45 $p=0,008$), ФВ ЛЖ (ОШ 0,96 ДИ 0,94-0,98,

$p < 0,0001$) и факт носительства аллеля С полиморфного маркера rs2228145 гена рецептора ИЛ-6 (ОШ 4,03 ДИ 1,07-15,26, $p=0,04$) (рис. 2).

У больных, получающих адекватную АКТ, генетические факторы с неблагоприятными исходами ассоциированы не были. Единственным независимым предиктором развития ИИ оказался СД 2-го типа (ОШ 16,8, ДИ 1,63-173,32, $p=0,018$), а предиктором развития “тромботической конечной точки” — перенесенный в анамнезе эпизод нестабильной стенокардии (ОШ 8,8, ДИ 1,11-68,87, $p=0,039$).

Обсуждение

В работе впервые выявлена потенциальная прогностическая роль полиморфного маркера rs2228145 (А/С) гена рецептора ИЛ-6 у больных с МА.

К настоящему моменту клинических данных по изучению этого полиморфизма явно недостаточно. Ранее была продемонстрирована его связь с рядом воспалительных заболеваний — таких, как ревматоидный артрит [7] и бронхиальная астма [8]. При ревматоидном артрите изучалось влияние аллеля С на уровень сердечно-сосудистой смертности, но достоверных ассоциаций не установлено [9].

В ряде работ выявлена относительно протективная роль аллеля С в развитии атеросклероза (но не его осложнений!). Например, Harrison SC, et al. продемонстрировали ассоциацию носительства данного аллеля с более низким риском развития аневризмы брюшного отдела аорты [10]. В крупном мета-анализе, включившем данные 82 исследований (51441 пациент с ИБС, 136226 лиц без ИБС), установлено, что риск развития ИБС достоверно и независимо от традиционных факторов риска снижался на 3,4% (1,8%-5,0%) для каждой копии аллеля С в генотипе [11]. При этом исследователям из Китая не удалось продемонстрировать достоверной связи данного полиморфного маркера и раннего дебюта ИБС [12]. Таким образом, в настоящее время можно говорить о потенциальной ассоциации полиморфного маркера rs2228145 (А/С) гена рецептора ИЛ-6 с риском развития атеросклероза, но нет никаких данных о влиянии данного полиморфизма на риск тромботических или ТЭО. У больных с МА данный полиморфизм ранее не изучался.

Несмотря на малое число клинических данных по этому полиморфизму, его функциональное значение изучено неплохо. Ранее было установлено, что носительство аллеля С ассоциировано с более низким уровнем СРБ без изменения уровня ИЛ-6 [13]. В другой работе, существенно более масштабной (125222 участников), подтверждено влияние аллеля С на уровень СРБ, но также выявлено влияние на уровень ИЛ-6, фибриногена и рецептора ИЛ-6. Так, наличие в генотипе каждой копии аллеля С приводило к снижению средних концентраций СРБ на 7,5%, ИЛ-6 — на 14,6%, фибриногена — на 1,0%, при этом значи-

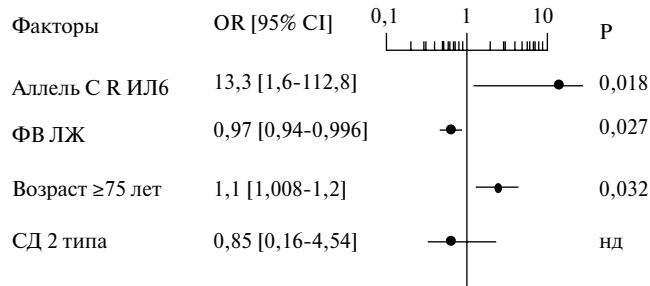


Рис. 1. Факторы, независимо ассоциированные с риском развития ИИ у пациентов, не получающих антикоагулянты.

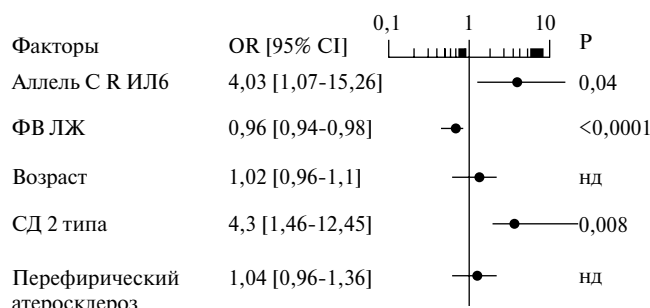


Рис. 2. Факторы, независимо ассоциированные с риском развития “тромботической” КТ у пациентов, не получающих антикоагулянты.

тельно — на 34,3% — увеличивалась концентрация рецептора ИЛ-6 [11].

Функциональное значение полиморфного маркера rs2228145 (А/С) гена рецептора ИЛ-6 определяется тем, что у носителей аллеля С белок-рецептор имеет меньшее сродство к цитоплазматической мембране, то есть большая часть рецептора переходит в растворимую форму [14]. Раньше считали, что причина этого заключается в альтернативном пути сплайсинга, однако сейчас показано, что внеклеточный домен рецептора отщепляется под действием двух протеаз — ADAM10 и ADAM17, сродство к которым у носителей аллеля С существенно выше [15].

Принципиально, что в отличие от большинства традиционных рецепторных систем, ИЛ-6 может связываться не только с мембранной, но и растворимой формами своего рецептора. Данная особенность приводит к тому, что увеличение доли растворимого рецептора не снижает ответ на ИЛ-6, а изменяет характер этого ответа, происходит переключение с классического на транс-сигнальный путь (рис. 3).

Классический путь включает в себя связывание двух молекул ИЛ-6 с двумя молекулами рецептора к ИЛ-6, закрепленного на цитоплазматической мембране, после чего происходит димеризация двух молекул гликопротеида 130 (gp130) с образованием гексамерного комплекса. Затем начинается фосфорилирование Янус-киназ, ассоциированных с gp130, фосфорилирование SH2-белков (Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase-2)

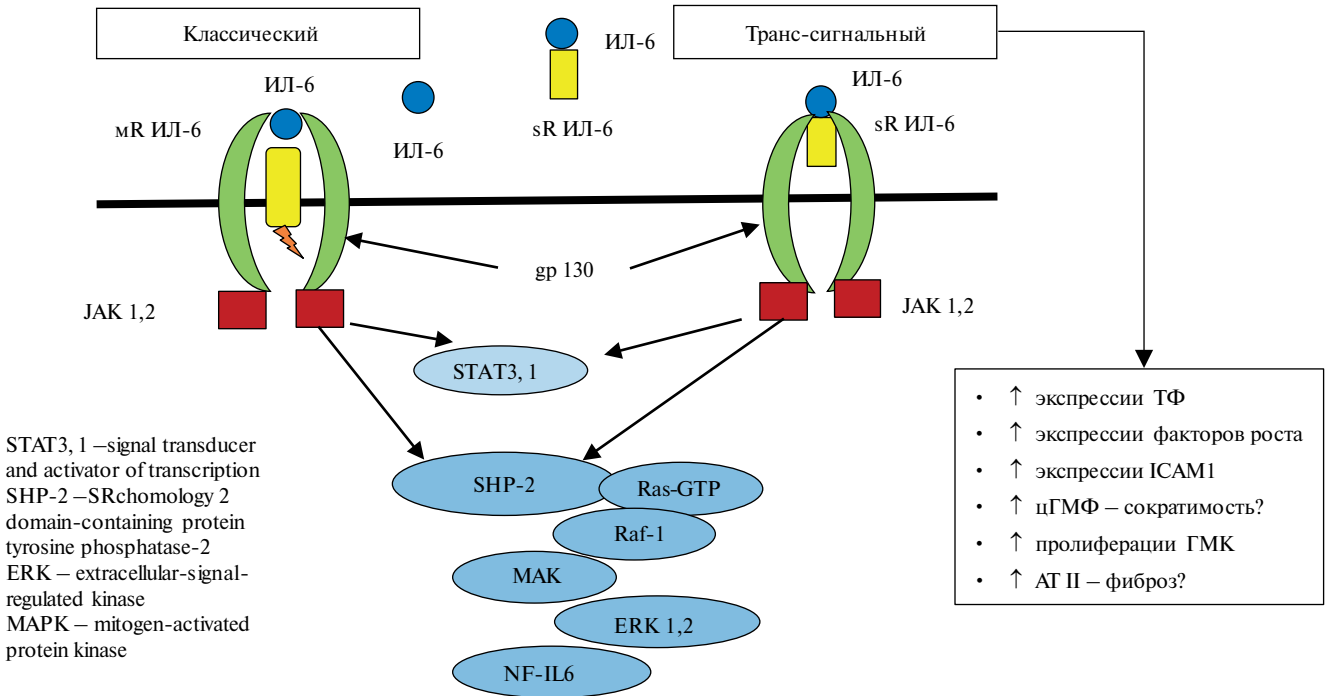


Рис. 3. Классический и транс-сигнальный рецепторные пути ИЛ-6.

и целого ряда транскрипционных факторов, в частности STAT 3,1 (signal transducer and activator of transcription). Особенностью классического пути является возможность реализации его только в клетках, экспонирующих на мембране рецептор ИЛ-6. К таким клеткам относятся гепатоциты и лейкоциты. В этих клетках стимуляция классического рецепторного пути ИЛ-6 осуществляет регуляцию реакций воспалительного каскада, приводит к повышению уровней СРБ, фибриногена и других белков острой фазы [16, 17].

В отличие от рецептора ИЛ-6, экспонированного на мембранах ограниченного типа клеток, gp 130 широко представлен в различных клетках и тканях. Так как переход рецептора ИЛ-6 в растворимое состояние не сказывается на его способности связываться с лигандом, в плазме образуется комплекс ИЛ-6/растворимый рецептор ИЛ-6, и этот комплекс способен образовывать связи с gp130. Образовавшийся комплекс ИЛ-6 растворимый рецептор ИЛ-6/gp130 вызывает фосфорилирование Янус-киназ, ассоциированных с gp130, то есть запускается каскад фосфорилирования различных транскрипционных факторов в клетках, не экспонирующих на своей мембране рецептор к ИЛ-6 и, в нормальных условиях, не отвечающих на этот интерлейкин. Такой путь был назван “транс-сигнальным”, физиологические последствия переключения работы ИЛ-6 с классического на этот путь только изучаются, предполагается, что он переключает режим работы ИЛ-6 с противо-, на провоспалительный [18]. Известно, что стимуляция клеток ИЛ-6 может приводить к повышению экспрессии тканевого фактора и факторов роста,

повышению экспрессии межклеточных молекул адгезии 1 типа (ICAM1), описано влияние ИЛ-6 на уровень цГМФ, пролиферацию гладкомышечных клеток, процессы фиброза. Можно предполагать, хотя строгих доказательств пока не получено, что подобные процессы, запускаемые в широком круге клеток и тканей (благодаря “транс-сигнальному” пути) могут явиться патогенетическим звеном развития тромботических осложнений.

Аллель С полиморфного маркера rs2228145 (А/С) гена рецептора ИЛ-6 приводит к образованию молекулы, слабее связанной с цитоплазматической мембраной, поэтому у носителей данного аллеля достоверно выше уровень растворимой формы рецептора и, соответственно, больше доля “транс-сигнального” пути [19, 20]. Мы предполагаем, что именно это объясняет выявленную в работе связь аллеля С с тромботическими и ТЭО у больных с МА. Если эта связь будет подтверждена в дальнейших работах и будет доказано, что переключение на “транс-сигнальный” путь является одним из патогенетических звеньев развития тромбоза при МА, появится еще один потенциальный механизм лечебного воздействия для снижения риска инсульта — блокада растворимого рецептора к ИЛ-6.

Таким образом, аллель С полиморфного маркера rs2228145 гена рецептора ИЛ-6 оказался ассоциирован с неблагоприятными исходами у больных, не получавших адекватной АКТ.

Потенциальное клиническое значение полученных в настоящей работе результатов, требующее,

естественно, подтверждения в специально спланированных исследованиях, определяется тем фактом, что данный маркер риска развития ИИ и любых тромботических/ТЭО позволяет отбирать больных для лечения антикоагулянтами. При подтверждении полученных результатов в более масштабных исследова-

ниях, выявление аллеля С полиморфного маркера rs2228145 (А/С) гена рецептора ИЛ-6 может явиться аргументом для назначения антикоагулянтов пациентам, у которых риск инсульта в настоящее время оценивается как низкий (нулевое значение индекса CHA₂DS₂-VASc).

Литература

- Zotova I, Zateyschikov D, Sidorenko B. Predictors of intracardiac thrombosis in patients with atrial fibrillation: factors of hemostasis, markers of inflammation and genetic factors. *Cardiology* 2007, 47(11): 46-54. Russian (Зотова И, Затеищиков Д, Сидоренко Б. Предикторы внутрисердечного тромбоза у больных с мерцательной аритмией: факторы гемостаза, маркеры воспалений и генетические факторы. *Кардиология* 2007, 47(11): 46-54).
- Ederhy S, Di Angelantonio E, Dufaire G, et al. C-reactive protein and transesophageal echocardiographic markers of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *International journal of cardiology* 2012, 159(1): 40-6.
- Pinto A, Tuttolomondo A, Casuccio A, et al. Immuno-inflammatory predictors of stroke at follow-up in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation (NVAf). *Clin Sci (Lond)* 2009, 116(10): 781-9.
- Roldan V, Marin F, Martinez JG, et al. Relation of interleukin-6 levels and prothrombin fragment 1+2 to a point-based score for stroke risk in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005, 95(7): 881-2.
- Beckers MM, Ruven HJ, Haas FJ, et al. Single nucleotide polymorphisms in inflammation-related genes are associated with venous thromboembolism. *Eur J Intern Med* 2010, 21(4): 289-92.
- Zee RY, Glynn RJ, Cheng S, et al. An evaluation of candidate genes of inflammation and thrombosis in relation to the risk of venous thromboembolism: The Women's Genome Health Study. *Circ Cardiovasc Genet* 2009, 2(1): 57-62.
- Eyre S, Bowes J, Diogo D, et al. High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2012, 44(12): 1336-40.
- Ferreira MA, Matheson MC, Duffy DL, et al. Identification of IL6R and chromosome 11q13.5 as risk loci for asthma. *Lancet* 2011, 378(9795): 1006-14.
- Ibrahim I, McAllister K, Plant D, et al. Investigation of an interleukin-6 receptor gene polymorphism (rs2228145) as a predictor of cardiovascular mortality in inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis* 2014, 73(4): 787-8.
- Harrison SC, Smith AJ, Jones GT, et al. Interleukin-6 receptor pathways in abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J* 2013, 34(48): 3707-16.
- Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet* 2012, 379(9822): 1205-13.
- Chen Z, Qian Q, Tang C, et al. Association of two variants in the interleukin-6 receptor gene and premature coronary heart disease in a Chinese Han population. *Mol Biol Rep* 2013, 40(2): 1021-6.
- Qi L, Rifai N, Hu FB. Interleukin-6 receptor gene, plasma C-reactive protein, and diabetes risk in women. *Diabetes* 2009, 58(1): 275-278.
- Stephens OW, Zhang Q, Qu P, et al. An intermediate-risk multiple myeloma subgroup is defined by sIL-6r: levels synergistically increase with incidence of SNP rs2228145 and 1q21 amplification. *Blood* 2012, 119(2): 503-12.
- Garbers C, Monhasery N, Aparicio-Siegmund S, et al. The interleukin-6 receptor Asp358Ala single nucleotide polymorphism rs2228145 confers increased proteolytic conversion rates by ADAM proteases. *Biochim Biophys Acta* 2014, 1842(9): 1485-94.
- Abeywardena MY, Leifert WR, Warnes KE, et al. Cardiovascular biology of interleukin-6. *Curr Pharm Des* 2009, 15(15): 1809-21.
- Schuetz H, Luchtefeld M, Grothusen C, et al. How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2009, 102(2): 215-22.
- Rose-John S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. *Int J Biol Sci* 2012, 8(9): 1237-47.
- Reich D, Patterson N, Ramesh V, et al. Admixture mapping of an allele affecting interleukin 6 soluble receptor and interleukin 6 levels. *Am J Hum Genet* 2007, 80(4): 716-26.
- van Dongen J, Jansen R, Smit D, et al. The contribution of the functional IL6R polymorphism rs2228145, eQTLs and other genome-wide SNPs to the heritability of plasma sIL-6R levels. *Behav Genet* 2014, 44(4): 368-82.

Темы номеров Российского кардиологического журнала в 2016 году

Номер журнала	Тема	Ответственный редактор	Дополнительные материалы
1	Легочная гипертензия	Моисеева О. М.	Легочная гипертензия 2015 Pulmonary hypertension
2	Интервенционная кардиология и кардиохирургия	Белов Ю. В., Дземешкевич С. Л.	Кардиоонкология (Позиция ЕОК) 2015 Cardio-oncology (Position paper)
3	Ишемическая болезнь сердца	Галавич А. С.	Острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST 2015 Acute coronary syndrome NSTEMI
4	Артериальная гипертензия, коморбидное ожирение и сахарный диабет	Чумакова Г. А., Недогода С. В.	Консенсус по ожирению
5	Перикардиты, миокардиты и эндокардиты (заболевания оболочек сердца)	Арутюнов Г. П., Демин А. А.	Заболевания перикарда 2015 Pericardial Diseases Инфекционные эндокардиты 2015 Infective endocarditis
6	Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний	Бойцов С. А., Концевая А. В.	
7	Аритмии	Лебедев Д. С.	Желудочковые аритмии и внезапная сердечная смерть 2015 Ventricular Arrhythmias & Sudden Cardiac Death
8	Острая и хроническая сердечная недостаточность	Лопатин Ю. М.	
9	Конгресс	Таратухин Е. О.	Избранные статьи
10	Кардиогенетика	Костарева А. А., Заклязьминская Е. В.	
11	Клапанная болезнь сердца и соединительнотканная дисплазия	Чернявский А. М., Протопопов А. В.	
12	Методы исследования в кардиологии	Васюк Ю. А., Мацкеплишвили С. Т.	