

## Факторы кардиометаболического риска и их связь с полиморфным вариантом rs2228145 гена рецептора интерлейкина-6 у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

Бежанишвили Т. Г.<sup>1</sup>, Гудкова А. Я.<sup>1,2</sup>, Давыдова В. Г.<sup>2</sup>, Андреева С. Е.<sup>2</sup>, Крутиков А. Н.<sup>2</sup>, Семернин Е. Н.<sup>1,2</sup>, Кудрявцев Б. Н.<sup>1</sup>, Пыко С. А.<sup>3</sup>, Костарева А. А.<sup>1,2</sup>, Шляхто Е. В.<sup>1,2</sup>

**Цель.** Анализ ассоциаций полиморфных вариантов rs2228145 гена рецептора интерлейкина-6 (*IL6R*) с особенностями клинического течения гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) в группах пациентов с различными факторами кардиометаболического риска.

**Материал и методы.** Группу исследования составили 123 пациента с ГКМП. Возраст пациентов, включенных в исследование, варьировал от 18 до 91 года (59 [41;66,5]), из них 59 составляли мужчины, 64 — женщины. Выделены 2 возрастные группы: в первую группу вошли пациенты от 18 до 44 лет, во вторую — пациенты в возрасте 45 лет и старше. Контрольную группу в исследовании составили 200 человек без сердечно-сосудистых заболеваний и другой сопутствующей тяжелой патологии.

Для проведения генетического исследования ДНК выделялось из лимфоцитов периферической крови. Генотипирование полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

**Результаты.** Выявлено значимое преобладание генотипа CC полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* у пациентов в возрасте  $\geq 45$  лет по сравнению с группой контроля, который встречался в 14,1% и 3,0% случаев, соответственно (СС:АС+АА, отношение шансов (ОШ)=0,885, 95% доверительный интервал (ДИ) (1,051-0,691),  $p=0,006$ ), и не достигающее уровня статистической значимости преобладание в этой группе аллеля С (А:С ОШ=0,870, 95% ДИ (0,427-1,02),  $p=0,06$ ). Выявлено преобладание генотипа CC (15,1% vs 3,0%) и аллеля С (39,0% vs 29,0%) у пациентов с ГКМП в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) по сравнению с контрольной группой (СС:АС+АА ОШ=0,174, 95% ДИ (0,047-0,650),  $p=0,004$ ); (А:С, ОШ=0,638, 95% ДИ (0,406-1,002),  $p=0,05$ ).

**Заключение.** Подтверждена связь полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* с наличием АГ у пациентов с ГКМП. Наличие генотипа CC и аллеля С полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* значимо чаще встречается у пациентов с ГКМП с дебютом заболевания в возрасте  $\geq 45$  лет, а наличие генотипа CC и аллеля С полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* ассоциировано с наличием АГ у пациентов с ГКМП.

**Ключевые слова:** гипертрофическая кардиомиопатия, интерлейкин-6, ген рецептора интерлейкина-6, артериальная гипертензия.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет "ЛЭТИ", Санкт-Петербург, Россия.

Бежанишвили Т.Г.\* — м.н.с. лаборатории кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКЦ, ассистент кафедры факультетской терапии

с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-3167-6340, Гудкова А.Я. — д.м.н., зав. лабораторией кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКЦ, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г.Ф. Ланга; в.н.с. Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0003-0156-8821, Давыдова В.Г. — аспирант, ORCID: 0000-0002-0233-5555, Андреева С.Е. — клинический ординатор по специальности "Кардиология", ORCID: 0000-0001-7306-9525, Крутиков А.Н. — к.м.н., в.н.с. НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0001-6897-6171, Семернин Е.Н. — к.м.н., зав. НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики; доцент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0001-8447-6919, Кудрявцев Б.Н. — д.б.н., в.н.с. лаборатории кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКЦ, ORCID: 0000-0002-1236-822X, Пыко С.А. — к.т.н., доцент кафедры радиотехнических систем, ORCID: 0000-0001-6625-3770, Костарева А.А. — д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики; доцент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-9349-6257, Шляхто Е.В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор; зав. кафедрой факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
tinatin93@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, ВТЛЖ — выходной тракт левого желудочка, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДИ — доверительный интервал, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка в диастолу, ИЛ-6 — интерлейкин-6, КДР — конечно-диастолический размер, ЛП — левое предсердие, МС — метаболический синдром, МЖПд — межжелудочковая перегородка в диастолу, ОЖ — ожирение, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, *IL6R* — рецептор интерлейкина-6.

**Рукопись получена** 07.09.2020

**Рецензия получена** 24.09.2020

**Принята к публикации** 30.09.2020



**Для цитирования:** Бежанишвили Т.Г., Гудкова А.Я., Давыдова В.Г., Андреева С.Е., Крутиков А.Н., Семернин Е.Н., Кудрявцев Б.Н., Пыко С.А., Костарева А.А., Шляхто Е.В. Факторы кардиометаболического риска и их связь с полиморфным вариантом rs2228145 гена рецептора интерлейкина-6 у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4098. doi:10.15829/1560-4071-2020-4098

## Cardiometabolic risk factors and their relationship with the interleukin-6 receptor gene polymorphism (rs2228145) in patients with hypertrophic cardiomyopathy

Bezhanishvili T. G.<sup>1</sup>, Gudkova A. Ya.<sup>1,2</sup>, Davydova V. G.<sup>2</sup>, Andreeva S. E.<sup>2</sup>, Krutikov A. N.<sup>2</sup>, Semernin E. N.<sup>1,2</sup>, Kudryavtsev B. N.<sup>1</sup>, Pyko S. A.<sup>3</sup>, Kostareva A. A.<sup>1,2</sup>, Shlyakhto E. V.<sup>1,2</sup>

**Aim.** To analyze associations of interleukin-6 receptor gene (*IL6R*) polymorphism (rs2228145) with the clinical course characteristics of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) in groups of patients with various cardiometabolic risk factors.

**Material and methods.** The sample consisted of 123 patients with HCM. The age of the included patients ranged from 18 to 91 years (59 [41; 66.5]), of whom 59 were men, 64 — women. Two age groups were identified: the first group included patients from 18 to 44 years old, the second — 45 years and older. The control group consisted of 200 people without cardiovascular diseases and other severe comorbidities.

For genetic testing, DNA was isolated from peripheral blood lymphocytes. Genotyping of the *IL6R* gene polymorphism (rs2228145) was carried out by real-time polymerase chain reaction.

**Results.** A significant prevalence of CC genotype of the *IL6R* gene polymorphism (rs2228145) was revealed in patients aged  $\geq 45$  years compared with the control group, which occurred in 14,1% and 3,0% of cases, respectively (CC:AC+AA, odds ratio (OR), 0,885, 95% confidence interval (CI), 1,051-0,691,  $p=0,006$ ), and insignificant prevalence of C allele in this group, which does not reach the level of significance (A:C, OR, 0,870, 95% CI, 0,427-1,02,  $p=0,06$ ). The prevalence of CC genotype (15,1% vs 3,0%) and C allele (39,0% vs 29,0%) was revealed in patients with HCM in combination with hypertension (HTN) compared with the control group (CC:AS+AA, OR=0,174, 95% CI, 0,047-0,650),  $p=0,004$ ; (A:C, OR=0,638, 95% CI, 0,406-1,002),  $p=0,05$ ).

**Conclusion.** The relationship between the *IL6R* gene polymorphism (rs2228145) and HTN in patients with HCM was confirmed. The presence of CC genotype and C allele of the rs2228145 *IL6R* gene polymorphism is significantly more common in patients with HCM with the disease onset  $\geq 45$  years of age. The presence of CC genotype and C allele of the *IL6R* gene polymorphism (rs2228145) is associated with HTN in patients with HCM.

**Key words:** hypertrophic cardiomyopathy, interleukin-6, interleukin-6 receptor gene, hypertension.

<sup>1</sup>First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg; <sup>2</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; <sup>3</sup>Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI", Saint Petersburg, Russia.

**Relationships and Activities:** none.

Bezhanishvili T. G.\* ORCID: 0000-0002-3167-6340, Gudkova A. Ya. ORCID: 0000-0003-0156-8821, Davydova V. G. ORCID: 0000-0002-0233-5555, Andreeva S. E. ORCID: 0000-0001-7306-9525, Krutikov A. N. ORCID: 0000-0001-6897-6171, Semernin E. N. ORCID: 0000-0001-8447-6919, Kudryavtsev B. N. ORCID: 0000-0002-1236-822X, Pyko S. A. ORCID: 0000-0001-6625-3770, Kostareva A. A. ORCID: 0000-0002-9349-6257, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

\*Corresponding author:  
tinatin93@rambler.ru

**Received:** 07.09.2020 **Revision Received:** 24.09.2020 **Accepted:** 30.09.2020

**For citation:** Bezhanishvili T. G., Gudkova A. Ya., Davydova V. G., Andreeva S. E., Krutikov A. N., Semernin E. N., Kudryavtsev B. N., Pyko S. A., Kostareva A. A., Shlyakhto E. V. Cardiometabolic risk factors and their relationship with the interleukin-6 receptor gene polymorphism (rs2228145) in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4098. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4098

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — наиболее распространенное генетически-обусловленное заболевание сердца с аутосомно-доминантным типом наследования без четкой географической, этнической и половой структуры распределения, которое может манифестировать в любом возрасте от младенчества до глубокой старости [1]. В последние годы механизмы патогенеза ГКМП рассматриваются с позиции вклада немодифицируемых детерминант (причинные мутации, возраст, пол) и потенциально модифицируемых факторов (коморбидность). Согласно данным метаанализа, приведенного в работе Finnochiario G, et al. (2017), дебют и особенности течения ГКМП у взрослых в возрасте до 45 лет во многом определяется причинными генетическими вариантами, экстремальной гипертрофией миокарда (гипертрофией  $>3$  см) и высоким риском внезапной смерти [2]. В то же время дебют заболевания в старших возрастных группах нередко происходит под влиянием коморбидной патологии, в особенности факторов кардиометаболического риска, частота которых значимо увеличивается с возрастом [3]. Особенности клинического течения ГКМП в старших возрастных группах также связаны с наличием у пациентов ишемической болезни сердца, дебют которой приходится

на этот возраст [3, 4]. Актуальность проблемы коморбидной патологии у пациентов с ГКМП старшей возрастной группы определяется и большой частотой артериальной гипертензии (АГ) и ожирения (ОЖ) [5-8]. По данным Olivotto I, et al. (2013), нормальную массу тела имели только 25% пациентов с ГКМП, 38% — избыточную массу тела, 37% — ОЖ, 27% — АГ, 5% — сахарный диабет (СД) 2 типа [5]. Известны работы о влиянии ОЖ на особенности ремоделирования миокарда при ГКМП [9, 10].

Значение процессов системного воспаления в патогенезе метаболического синдрома (МС) и его компонентов в настоящее время продемонстрировано во многих исследованиях [11-14]. Роль сывороточных цитокинов, в частности, интерлейкина-6 (ИЛ-6), показана в патогенезе различных заболеваний сердечно-сосудистой системы [15-20]. Так, в работе Vuzas K, et al. (2004) выявлено повышение концентрации ИЛ-6 и растворимой формы рецептора ИЛ-6 в крови у пациентов с ГКМП [21].

ИЛ-6 — один из белков паракринной межклеточной коммуникации, “вездесущий” цитокин, который секретируется при воспалении и обладает разнообразным спектром действия, участвуя не только в процессе воспаления, но и в регуляции функций

эндокринной системы и обмене веществ [22]. Широкий спектр действия ИЛ-6 обусловлен его трансмембранными рецепторами, которые располагаются в большинстве тканей организма: миокарде, селезенке, почках, легких, печени и головном мозге. Рецепторы ИЛ-6 прямого участия в передаче сигнала не принимают, но обеспечивают гомодимеризацию другого трансмембранного рецептора, gp130, который запускает внутриклеточный каскад передачи сигнала [22]. Рецептор ИЛ-6 существует и в растворимой форме и представляет собой внеклеточный домен мембранного рецептора. Посредством эффектов растворимой формы рецептора ИЛ-6, активация gp130 происходит даже в тех клетках, которые не имеют мембранного рецептора ИЛ-6 [23]. В частности, ИЛ-6 может вызывать гипертрофию миокарда путем воздействия на gp130, несмотря на то, что в кардиомиоцитах отсутствуют рецепторы ИЛ-6 [24].

По сравнению с исследованиями, касающимися плазменного уровня ИЛ-6, работы, посвященные полиморфным вариантам гена его рецептора (*IL6R*) и их связи с клинико-инструментальными и лабораторными показателями, в доступной литературе встречаются существенно реже и касаются, в основном, ишемической болезни сердца [25-27]. Единичные работы о частоте полиморфных вариантов гена *IL6R* посвящены МС [28, 29], АГ [30], дислипидемии [31, 32] и аортальному стенозу [33]. Распределение полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* и его связь с проявлениями заболевания при ГКМП на сегодняшний день практически не изучены. Целью данного исследования явилось изучение ассоциации полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* с особенностями клинического течения ГКМП.

### Материал и методы

Группу исследования составили 123 пациента с ГКМП. Диагноз был поставлен на основании клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ГКМП 2014г [1]. Возраст пациентов, включенных в исследование, варьировал от 18 до 91 года (59 [41;66,5]), из них 59 составляли мужчины, 64 — женщины. Выделены 2 возрастные группы: в первую группу вошли пациенты от 18 до 44 лет, во вторую — пациенты в возрасте 45 лет и старше. При наличии АГ толщина миокарда 15-20 мм представляет “серую зону”. Критерии ГКМП при сопутствующей АГ:

1. Указание на семейный анамнез ГКМП или внезапную сердечную смерть (ВСС) в молодом возрасте у родственников первой линии родства.

2. Несоответствие между выраженной гипертрофией левого желудочка (максимальная толщина стенок  $\geq 15$  мм) и недавно возникшей легкой и умеренной АГ при адекватной приверженности пациента терапии, а также отсутствие других причин, способ-

ных вызвать подобную степень гипертрофии левого желудочка.

Контрольную группу в исследовании составили 200 человек без сердечно-сосудистых заболеваний и другой сопутствующей тяжелой патологии. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Для проведения генетического исследования ДНК выделялось из лимфоцитов периферической крови. Генотипирование варианта rs2228145 гена *IL6R* проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов Microsoft Excel 2010, IBM SPSS и Jamovi. Данные при нормальном распределении были представлены в виде: среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение. При распределении, не являющемся нормальным, данные представлены в виде медианы и квартилей. При анализе связи качественных переменных были построены таблицы сопряженности, содержащие значения частот как в абсолютных значениях, так и в процентах. Для сравнения частот использовался критерий соответствия Пирсона —  $\chi^2$ . Если в некоторых ячейках таблицы сопряженности ожидаемая частота была  $< 5$ , то применялся точный метод расчета уровня значимости критерия. Для таблиц сопряженности 2x2 при небольшом числе объектов (до 40-50) использовался критерий  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность, а при нарушении условий его применения (малая частота в ячейках) — точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ .

### Результаты

**Клиническая характеристика пациентов.** Основную группу в исследовании составили пациенты с ГКМП в возрасте от 18 до 91 года (59 [41;66,5]). Из них мужчин — 48%, женщин — 52%. Самой частой сопутствующей патологией являлась АГ, она встречалась в 59,3% случаев и регистрировалась преимущественно у пациентов в возрасте  $\geq 45$  лет (94,5%). АГ встречалась у 81,2% пациентов в возрасте  $\geq 45$  лет, в то время как среди пациентов в возрасте  $< 45$  лет она выявлялась в 10,5% случаев ( $p < 0,001$ ). ОЖ выявлено у 50,6% пациентов в старшей возрастной группе и в 5,3% пациентов в младшей возрастной группе ( $p < 0,001$ ). У 27,1% пациентов в возрасте  $\geq 45$  лет и у 2,6% пациентов в возрасте  $< 45$  лет выявлялся СД 2 типа ( $p = 0,002$ ). Фибрилляция предсердий встречалась у 29,4% пациентов старшей возрастной группы и у 2,6% пациентов в возрасте  $< 45$  лет ( $p = 108$ ). Желудочковые нарушения ритма были выявлены у 10,5% пациентов младшей возрастной группы, в то время как в старшей возрастной группе они выявлены у 3,5% пациентов ( $p = 0,122$ ). У молодых пациентов атриовентрикулярная блокада выявлена в 2,6% слу-

**Таблица 1**

**Клиническая характеристика пациентов с ГКМП, частота встречаемости коморбидной патологии и факторов кардиометаболического риска**

Параметр	ГКМП (n=123), n (%)
Пол	
Мужской	59 (48%)
Женский	64 (52%)
Возраст	
<45 лет	38 (30,9%)
≥45 лет	85 (69,1%)
ХСН I-II ФК	88 (71,5%)
ХСН III-IV ФК	35 (28,5%)
Фибрилляция предсердий	31 (25,2%)
Желудочковая тахикардия	7 (5,7%)
Желудочковая экстрасистолия V гр.	16 (13,0%)
Блокады	
Атриовентрикулярная блокада	1 (0,8%)
Синоатриальная блокада	4 (3,3%)
Обструкция ВТЛЖ	49 (39,8%)
ВСС	3 (2,4%)
Артериальная гипертензия	73 (59,3%)
Ожирение (ИМТ >30)	45 (36,6%)
Сахарный диабет 2 типа	24 (19,5%)

**Сокращения:** ВТЛЖ — выходной тракт левого желудочка, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИМТ — индекс массы тела, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс.

чаев и синоатриальная блокада в 5,3% случаев, в то время как в старшей возрастной группе они составляли 0% и 2,4%, соответственно ( $p=0,223$ ). Обструкция выходного тракта левого желудочка (ВТЛЖ) выявлена у половины молодых пациентов и у 35,3% пациентов старшей возрастной группы. Таким образом, для пациентов в возрасте ≥45 лет наиболее характерно наличие коморбидной патологии, в частности факторов кардиометаболического риска. У молодых пациентов отмечено преобладание нарушений ритма и проводимости и большая частота встречаемости обструктивной ГКМП. ВСС регистрировалась примерно с одинаковой частотой у пациентов обеих возрастных групп (2,4% vs 2,6%).

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд) у пациентов с АГ варьировала от 12 до 28 мм (20 [18;22]) и статистически не отличалась от таковой у пациентов без АГ, у которых толщина МЖПд варьировала от 13 до 45 мм (22 [18;25]) ( $p=0,144$ ). Однако отмечалось значимое утолщение задней стенки левого желудочка в диастолу (ЗСЛЖд) у пациентов

**Таблица 2**

**Характеристика эхокардиографических показателей у пациентов с ГКМП в разных возрастных группах**

Показатель	<45 лет (n=38) Me [25%;75%]	≥45 лет (n=85) Me [25%;75%]	p
Возраст, лет	26 [18,5;39,8]	63 [58;72]	<0,001
МЖПд, мм	22 [19;25]	20 [18;22]	0,016
ЗСЛЖд, мм	12 [10;17]	13 [11;15]	0,381
ЛП, мм	42,5 [38,3;50]	47 [43;52]	0,019
Индекс ЛП	26 [22;29]	25 [23;28]	0,982
ИММ	202 [153;259]	176 [150;215]	0,143
КДР, мм	42 [37;50]	48 [43;51]	0,015
Индекс КДР	25 [20,5;27]	25 [23;28]	0,236
ФВ, %	64,5 [60;71,5]	63 [57;68]	0,194

**Сокращения:** ЗСЛЖд — задняя стенка левого желудочка в диастолу, ИММ — индекс массы миокарда, КДР — конечно-диастолический размер, ЛП — левое предсердие, МЖПд — межжелудочковая перегородка в диастолу, ФВ — фракция выброса.

**Таблица 3**

**Возрастные особенности распределения генотипов и аллелей полиморфного варианта rs2228145 гена IL6R у пациентов с ГКМП**

	≥45 лет (n=85)	Контроль (n=200)	p
AA	32 (37,6%)	90 (45,0%)	0,021
AC	41 (48,2%)	104 (52,0%)	
CC	12 (14,1%)	6 (3,0%)	
A	105 (61,8%)	284 (71,0%)	0,06
C	65 (38,2%)	116 (29,0%)	

с АГ (13 [12;16] и 11 [10;16],  $p=0,029$ ). Конечно-диастолический размер (КДР) у пациентов с АГ был значимо больше по сравнению с пациентами, у которых АГ отсутствовала (49 [43;52] и 44 [38;49],  $p=0,004$ ). Выявлено преобладание диаметра левого предсердия (ЛП) у пациентов с ГКМП и АГ по сравнению с пациентами с ГКМП без АГ (47 [43;53] и 44 [39,3;50],  $p=0,007$ ).

Следует принимать во внимание то, что среди пациентов с ГКМП были единичные случаи развития дилатационной фазы заболевания, в данном случае диагноз был верифицирован на основании семейного анамнеза ГКМП и подтвержден наличием мутаций в генах сократительных белков миокарда.

У пациентов с нормальной массой тела выявлены более выраженная гипертрофия МЖПд по сравнению с пациентами с ОЖ (21 [18,3;25,0] и 20 [17;21], соответственно,  $p=0,042$ ). Напротив, отмечено преобладание толщины ЗСЛЖд у пациентов с ОЖ по сравнению с пациентами с нормальной массой тела (14 [12;16] и 12 [10;14], соответственно,  $p<0,001$ ) и преобладание диаметра ЛП (48 [43;54] и 46 [41,3;50], соответственно,  $p=0,037$ ).

Таблица 4

Распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* в группе пациентов с ГКМП в сочетании с АГ и контрольной группе

	ГКМП и АГ (n=73)	Контроль (n=200)	P
AA	27 (37,0%)	90 (45,0%)	0,015
AC	35 (47,9%)	104 (52,0%)	
CC	11 (15,1%)	6 (3,0%)	
A	89 (61,0%)	284 (71,0%)	0,05
C	57 (39,0%)	116 (29,0%)	

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия.

Обнаружено, что толщина МЖПд в группе пациентов в возрасте <45 лет преобладает по сравнению с группой пациентов в возрасте ≥45 лет (22 [19;25] vs 20 [18;22],  $p=0,016$ ). У пациентов в возрасте ≥45 лет по сравнению с пациентами в возрасте <45 лет отмечено преобладание диаметра ЛП (47 [43;52] и 42,5 [38,3;50], соответственно,  $p=0,019$ ) и КДР (48 [43;51] и 42 [37;50],  $p=0,015$ ). Обструктивная ГКМП встречалась у 35,3% пациентов в возрасте ≥45 лет и у половины пациентов в возрасте <45 лет (табл. 2).

Для пациентов с одновременным наличием АГ и ОЖ отмечались значимо большие значения толщины ЗСЛЖд по сравнению с пациентами с нормальной массой тела и без АГ (14,5 [12,3;16] и 11 [10;15,8], соответственно,  $p=0,002$ ), выявлено преобладание диаметра ЛП у пациентов с АГ и ОЖ по сравнению с группой пациентов без АГ и ОЖ (47,5 [43;53,8] vs 43 [39;49,5],  $p=0,008$ ) и КДР (48,5 [43,3;52] vs 43,5 [38;49],  $p=0,012$ , соответственно).

**Характеристика распределения генотипов и аллелей полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* у пациентов с ГКМП.** Выявлено значимое преобладание генотипа CC у пациентов с ГКМП в возрасте ≥45 лет по сравнению с группой контроля, который встречался в 14,1% и 3,0% случаев, соответственно (CC:AC+AA отношение шансов (ОШ)=0,885, 95% доверительный интервал (ДИ) (1,051-0,691),  $p=0,006$ ), и не достигающее уровня статистической значимости преобладание в этой группе аллеля С (А:С ОШ=0,870, 95% ДИ (0,427-1,02),  $p=0,06$ ) (табл. 3).

Выявлено преобладание генотипа CC (15,1% vs 3,0%) и аллеля С (39,0% vs 29,0%) у пациентов с ГКМП в сочетании с АГ по сравнению с контрольной группой (CC:AC+AA ОШ=0,174, 95% ДИ (0,047-0,650),  $p=0,004$ ); (А:С, ОШ=0,638, 95% ДИ (0,406-1,002),  $p=0,05$ ) (табл. 4).

Значимых различий в распределении генотипов и встречаемости аллелей полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* у пациентов с ГКМП в сочетании с ОЖ выявлено не было (табл. 5).

Таблица 5

Распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* у пациентов с ГКМП в сочетании с ОЖ и контрольной группе

	ГКМП и ОЖ (n=45)	Контроль (n=200)	P
AA	18 (40,0%)	90 (45,0%)	0,058
AC	21 (46,7%)	104 (52,0%)	
CC	6 (13,3%)	6 (3,0%)	
	(n=90)	(n=200)	
A	57 (63,3%)	284 (71,0%)	0,193
C	33 (36,7%)	116 (29,0%)	

Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ОЖ — ожирение.

Статистически значимых отличий в показателях эхокардиографии у пациентов с ГКМП в зависимости от генотипа rs2228145 гена *IL6R* найдено не было.

### Обсуждение

На естественное течение заболевания значимое влияние оказывает сопутствующая патология, встречаемость которой увеличивается с возрастом [3, 5-8, 34, 35]. В обследуемой нами группе пациентов с ГКМП встречаемость АГ, ОЖ, СД 2 типа, фибрилляция предсердий была выше у пациентов с ГКМП в старшей возрастной группе, чем частота аналогичных сопутствующих заболеваний у молодых пациентов, что согласуется с данными большинства исследований других авторов [5, 36]. Так, в работе Ingles J, et al. (2017) и в других многочисленных работах выявлено преобладание частоты АГ у пациентов старшего возраста с несемейной формой ГКМП [3, 5-8, 34, 35, 37]. Возраст дебюта является важной детерминантой особенностей клинического течения ГКМП [2, 38-41]. В результате проведенного исследования нами выявлена ассоциация генотипа CC и аллеля С полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* с наличием АГ у пациентов с ГКМП с дебютом заболевания в возрасте ≥45 лет. Наши результаты согласуются с работой Топчиевой Л. В. и др. (2020), в которой также выявлена связь развития АГ с носительством CC-генотипа в гене *IL6R* [30]. Как известно, АГ сопровождается увеличением провоспалительных цитокинов в плазме и тканях сосудов, в т.ч. ИЛ-6 [14]. Свои биологические эффекты, как отмечалось ранее, ИЛ-6 реализует путем взаимодействия либо с трансмембранным рецептором, либо с растворимым рецептором, которые связаны с другими компонентами рецепторного комплекса, гликопротеином 130 [41]. В нашей работе не найдено различий в распределении генотипов и аллелей полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* у пациентов с ОЖ и с нормальной массой тела, а достоверный анализ распределения генотипов и аллелей в группе пациентов с ГКМП при сочетании

ОЖ с АГ не представлялся возможным из-за малого числа пациентов в исследуемых группах. Однако Jiang CQ, et al. показали, что у носителей генотипа AA полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* чаще встречался МС, несмотря на более низкий уровень плазменного ИЛ-6, у носителей этого же генотипа белой расы чаще встречалось центральное ОЖ и данный феномен не распространялся на представителей монголоидной расы. В то же время генотип СС был ассоциирован с более высоким уровнем ИЛ-6, однако это не сопровождалось большой частотой развития АГ [29]. Роль сывороточного уровня ИЛ-6 и полиморфных вариантов гена *IL6R* в патогенезе ГКМП на фоне ОЖ и АГ требует дальнейшего уточнения. Возможно, эффекты данного цитокина и значение полиморфных вариантов гена его рецептора зависят от возраста пациента и модулируются наличием различных компонентов МС.

### Заключение

В нашем исследовании подтверждена связь полиморфных вариантов гена *IL6R* с наличием АГ у пациентов с ГКМП, однако их влияние на процесс

ремоделирования миокарда, степень гипертрофии и параметры ЛП требуют проведения дополнительных исследований с включением большего количества пациентов. Наличие генотипа СС и аллеля С полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* значимо чаще встречается у пациентов с ГКМП с дебютом заболевания в возрасте  $\geq 45$  лет, наличие генотипа СС и аллеля С полиморфного варианта rs2228145 гена *IL6R* ассоциировано с наличием АГ у пациентов с ГКМП. Представляет несомненный интерес дальнейший анализ связи сывороточного уровня ИЛ-6 с полиморфными вариантами его гена и гена его рецептора, а также их влияние на течение ГКМП в различных возрастных группах. Последующий анализ клинического течения ГКМП у пациентов различных возрастных групп с включением большего количества пациентов позволит более детально раскрыть механизмы участия ИЛ-6 в патогенезе ГКМП.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

1. Elliot P, Zamorano JL, Anastasakis A, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
2. Finocchiaro G, Magavern E, Sinagra G, et al. Impact of demographic features, lifestyle, and comorbidities on the clinical expression of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e007161. doi:10.1161/JAHA.117.007161.
3. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy  $\geq 60$  years of age. *Circulation*. 2013;127(5):585-93. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136085.
4. Kaplunova VYu, Shakaryants GA, Kozhevnikova MV, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy and Ischemic Heart Disease. Variants of Combination Pathology. *Kardiologiya*. 2017;57(12):16-24. (In Russ.) Каплунова В.Ю., Шакарянц В.А., Кожевникова М.В. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия и ишемическая болезнь сердца. Варианты сочетанной патологии. *Кардиология*. 2017;57(12):16-24. doi:10.18087/cardi.2017.12.10062.
5. Olivetto I, Maron BJ, Tomberli B, et al. Obesity and its association to phenotype and clinical course in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(5):449-57. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.062.
6. Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ. Hypertensive Hypertrophic Cardiomyopathy of the Elderly. *N Engl J Med*. 1985;312(5):277-83. doi:10.1056/NEJM198501313120504.
7. Karam R, Lever HM, Healy BP. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy or hypertrophic cardiomyopathy with hypertension?: A study of 78 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13(3):580-4. doi:10.1016/0735-1097(89)90596-2.
8. Shimizu M, Sugihara N, Sffimizu K, et al. Asymmetrical septal hypertrophy in patients with hypertension: A type of hypertensive left ventricular hypertrophy or hypertrophic cardiomyopathy combined with hypertension? *Clin Cardiol*. 1993;16(1):41-6. doi:10.1002/clc.4960160110.
9. Canepa M, Sorensen LL, Pozios I, et al. Comparison of clinical presentation, left ventricular morphology, hemodynamics, and exercise tolerance in obese versus nonobese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2013;112(8):1182-9. doi:10.1016/j.amjcard.2013.05.070.
10. Ommen SR, Lopez-Jimenez F. Obesity and hypertrophic cardiomyopathy: Chickens, eggs, and causality: Clinical skills remain the key to caring for patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(5):458-9. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.063.
11. Ross R. Atherosclerosis — An inflammatory disease. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(2):115-26. doi:10.1056/NEJM199901143400207.
12. Vostrikova NV, Fyodorov DV, Klimova EE, Bishovsky KM. Prognostic importance of inflammation markers (c-reactive protein and interleukin-6) in patients with arterial hypertension. *Bulletin of Medical Science*. 2019;1(13):44-6. (In Russ.) Вострикова Н.В., Федоров Д.В., Климова Е.Е., Бишевский К.М. Прогностическая значимость маркеров воспаления (с-реактивный белок и интерлейкин-6) при артериальной гипертензии. *Бюллетень медицинской науки*. 2019;1(13):44-6. doi:10.31684/2541-8475.2019.1(13).44-46.
13. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, et al. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension*. 2011;57(2):132-40. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163576.
14. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, et al. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- $\alpha$ ) and essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2005;19(2):149-54. doi:10.1038/sj.jhh.1001785.
15. Vostrikova NV, Fyodorov DV, Mamayev AN, et al. Markers of inflammatory reaction (c-reactive protein and interleukin-6) in arterial hypertension. *Sibirskii meditsinskii jurnal (Tomsk)*. 2009;24(4-1):33-4. (In Russ.) Вострикова Н.В., Федоров Д.В., Мамаев А.Н. и др. Маркеры воспалительной реакции (С-реактивный белок и интерлейкин-6) при артериальной гипертензии. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2009;24(4-1):33-4.
16. Osipova OA, Suyazova SB, Vlasenko MA, et al. Role of proinflammatory cytokines in chronic heart failure. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2013;21(2):130-5. (In Russ.) Осипова О.А., Суязова С.Б., Власенко М.А. и др. Роль провоспалительных цитокинов в развитии хронической сердечной недостаточности. *Российский медико-биологический вестник имени академика ИП Павлова*. 2013;21(2):130-5. doi:10.17816/PAVLOVJ20132130-135.
17. Kosmala W, Derzhko R, Przewlocka-Kosmala M, et al. Plasma levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-10 and their relationship with left ventricular diastolic function in patients with stable angina pectoris and preserved left ventricular systolic performance. *Coron Artery Dis*. 2008;19(6):375-82. doi:10.1097/MCA.0b013e3282f6c17c.
18. Hedayat M, Mahmoudi MJ, Rose NR, et al. Proinflammatory cytokines in heart failure: Double-edged swords. *Heart Failure Reviews*. 2010;15:543-62. doi:10.1007/s10741-010-9168-4.
19. Gabriele P, Zhi Fang S, Tonny DT, et al. Activation of the cardiac interleukin-6 system in advanced heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3(4):415-21. doi:10.1016/S1388-9842(01)00137-4.
20. Popkova TV, Novikov DS, Nasonov EL. Interleukin 6 i serdechno-sosudistaya patologiya pri revmatoidnom artrite. *Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(4):64-72. (In Russ.) Попков Т.В., Новиков Д.С., Насонов Е.Л. Интерлейкин 6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(4):64-72. doi:10.14412/1995-4484-2011-63.
21. Buzás K, Megyeri K, Högye M, et al. Comparative study of the roles of cytokines and apoptosis in dilated and hypertrophic cardiomyopathies. *Eur Cytokine Netw*. 2004;15(1):53-9.
22. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, et al. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood*. 1995;86(4):1243-54. doi:10.1182/blood.V86.4.1243.bloodjournal8641243.
23. Kishimoto T, Taga T, Akira S. Cytokine signal transduction. *Cell*. 1994;76:253-62. doi:10.1016/0092-8674(94)90333-6.

24. Hirota H, Yoshida K, Kishimoto T, et al. Continuous activation of gp130, a signal-transducing receptor component for interleukin 6-related cytokines, causes myocardial hypertrophy in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(11):4862-6. doi:10.1073/pnas.92.11.4862.
25. 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. doi:10.1007/s11033-012-2143-5.
26. Zhou J, Chen X, Ye H, et al. An Association Study between Genetic Polymorphism in the Interleukin-6 Receptor Gene and Coronary Heart Disease. *Biomed Res Int*. 2014;504727. doi:10.21155/2014/504727.
27. Mitrokhin V, Nikitin A, Brovkina O, et al. Association between interleukin-6/6R gene polymorphisms and coronary artery disease in Russian population: Influence of interleukin-6/6R gene polymorphisms on inflammatory markers. *J Inflamm Res*. 2017;10:151-60. doi:10.2147/JIR.S141682.
28. Esteve E, Villuendas G, Mallolas J, et al. Polymorphisms in the interleukin-6 receptor gene are associated with body mass index and with characteristics of the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(1):88-91. doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02553.x.
29. Jiang CQ, Lam TH, Liu B, et al. Interleukin-6 Receptor Gene Polymorphism Modulates Interleukin-6 Levels and the Metabolic Syndrome: GBCS-CVD. *Obesity*. 2010;18(10):1969-74. doi:10.1038/oby.2010.31.
30. Topchieva LV, Korneva VA, Kurbatova IV. The relationship of the carriership of allelic variations in rs2228145 (A>C) of the IL6R gene with the levels of VCAM1 and ICAM1 gene transcripts in patients with essential hypertension. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii*. 2020;24(1):96-101. (In Russ.) Топчиева Л.В., Корнева В.А., Курбатова И.В. Связь носительства аллельных вариаций по rs2228145 (A>C) гена IL6R с уровнем транскриптов генов VCAM1 и ICAM1 при эссенциальной артериальной гипертензии. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;24(1):96-101. doi:10.18699/VJ20.600.
31. Chu NF, Lin FH, Chin HC, et al. Association between interleukin-6 receptor gene variations and atherosclerotic lipid profiles among young adolescents in Taiwan. *Lipids Health Dis*. 2011;10:136. doi:10.1186/1476-511X-10-136.
32. Arguinano AA, Naderi E, Ndiaye NC, et al. IL6R haplotype rs4845625\*T/rs4537545\*C is a risk factor for simultaneously high CRP, LDL and ApoB levels. *Genes Immun*. 2017;18(3):163-9. doi:10.1038/gene.2017.16.
33. Wypasek E, Potaczek DP, Lamplmayr M, et al. Interleukin-6 receptor ASP358ALA gene polymorphism is associated with plasma C-reactive protein levels and severity of aortic valve stenosis. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(7):1049-56. doi:10.1515/cclm-2013-0606.
34. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiological Reviews*. 2008;88:389-419. doi:10.1152/physrev.00017.2007.
35. Poliakova AA, Gudkova AY, Krutikov AN, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in the older age group: The effect of cardiometabolic risk factors and rs2290149 and rs10838692 of the MADD gene. *Arter Hypertens*. 2018;24(1):29-40. (In Russ.) Полякова А.А., Гудкова А.Я., Крутиков А.Н. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия в старшей возрастной группе: влияние факторов кардиометаболического риска и полиморфизма гена MADD. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(1):29-40. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-29-40.
36. Poliakova AA, Baranova EI, Semernin EN, et al. Gender differences of clinical manifestation and cardiac remodeling in idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in elderly patients. *Russ J Cardiol*. 2018;154(2):13-8. (In Russ.) Полякова А.А., Баранова Е.И., Семернин Е.Н. и др. Гендерные различия клинического течения и ремоделирования сердца при идиопатической гипертрофической кардиомиопатии в пожилом возрасте. *Российский кардиологический журнал*. 2018;154(2):13-8. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-13-18.
37. Ingles J, Burns C, Bagnall RD, et al. Nonfamilial Hypertrophic Cardiomyopathy: Prevalence, Natural History, and Clinical Implications. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(2):e001620. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001620.
38. Maron BJ, Piccinino M, Casey SA, et al. Relation of extreme left ventricular hypertrophy to age in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2003;91(5):626-8. doi:10.1016/S0002-9149(02)03326-X.
39. Gudkova AY, Davidova VG, Bezhanishvili TG, et al. Characterisation of circulating microRNA-21 levels in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Therapeutic Archive*. 2020;92(4):51-6. (In Russ.) Гудкова А.Я., Давыдова В.Г., Безжанишвили Т.Г. и др. Содержание циркулирующей микроРНК-21 у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):51-6. doi:10.26442/00403660.2020.04.000272.
40. Spirito P, Maron BJ. Relation Between Extent of Left Ventricular Hypertrophy Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC*. 1990;15(4):808-13. doi:10.1016/0735-1097(90)90278-W.
41. Wolf J, Rose-John S, Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine*. 2014;70:11-20. doi:10.1016/j.cyto.2014.05.024.