

# Ассоциация уровней интерлейкина-6 и холестерина липопротеидов высокой плотности с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий

Т.О. Павлунина, Ю.А. Шувалова, В.И. Каминная, Е.И. Казначеева, В.С. Тутунов, О.В. Маргиева, С.А. Москаленко, А.И. Каминный  
ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва

## Абстракт

**Цель исследования.** Оценить факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их связь с атеросклеротическим поражением коронарных артерий с вовлечением ствола ЛКА.

**Материалы и методы.** В исследование включены пациенты мужчины и женщины в возрасте 40-80 лет, которым выполнена коронарография: 1 группа – 83 пациента со стенозом ствола ЛКА и стенозами коронарных артерий другой локализации, 2 группа – 88 пациентов со стенозами коронарных артерий без поражения ствола, 3 группа – 34 пациента без поражения коронарных артерий. У всех больных оценивались традиционные факторы риска ССЗ, а также определены ЛП (а), СРБ и IL-6 иммуноферментным методом.

**Результаты.** Выявлено, что процент женщин был достоверно выше в группе с чистыми артериями (59% vs 17%  $p=0,00001$ , 59% vs 16%  $p=0,00001$  соответственно), а также процент курящих пациентов достоверно меньше в группе с чистыми артериями (19% vs 44%  $p=0,03$ , 19% vs 61%  $p=0,0001$  соответственно), как и ожидалось. Все пациенты получали статины, однако уровень холестерина липопротеидов высокой плотности оказался достоверно ниже в группе с поражением ствола левой коронарной артерии по сравнению с группами 2 и 3 ( $1,04 \pm 0,29$  vs  $1,2 \pm 0,49$   $p=0,04$  и  $1,04 \pm 0,29$  vs  $1,28 \pm 0,35$   $p=0,005$ , соответственно). Уровень липопротеида (а) достоверно не различался между группами. Уровень интерлейкина-6 имел тенденцию к повышению в группе 1 по сравнению с группой 3 ( $4,31 \pm 5,24$  vs  $2,06 \pm 1,8$ ,  $p=0,06$ , соответственно).

**Заключение.** Выявлен более низкий уровень липопротеидов высокой плотности и тенденция к увеличению уровня интерлейкина-6 у пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии по сравнению с другими группами.

**Ключевые слова:** факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, стеноз ствола левой коронарной артерии, липопротеид (а), интерлейкин-6, холестерин липопротеидов высокой плотности.

## Interleukin-6 and high density lipoprotein cholesterol levels association with atherosclerotic lesions severity in coronary arteries

T.O. Pavlunina, Y.A. Shuvalova, V.I. Kaminnaya, E.I. Kaznacheeva, V.S. Tutunov, O.V. Margieva, S.A. Moskalenko, A.I. Kaminnyyi.  
Russian Cardiology Research Complex, Moscow

## Abstract

**Aim.** To determine the association between cardiovascular disease risk factors and presence of coronary arteries lesions with the involvement of left main coronary artery (LMCA).

**Methods.** We included male and female patients 40-60 years old, who underwent coronary angiography: with coronary atherosclerosis and LMCA involvement – group 1 ( $n=83$ ), with coronary atherosclerosis without any lesions in LMCA – group 2 ( $n=88$ ), and patients with intact coronary arteries – group 3 ( $n=34$ ). All patients identified Cardiovascular disease traditional risk factors as well as lipoprotein (a), interleukin-6, C-reactive protein serum levels were determined in all patients.

**Results.** A percent of women was higher in group 3 compare to group 1 and group 2 (59% vs 17%  $p=0.00001$  and 59% vs 16%  $p=0.00001$ , respectively), as well as a percent of smokers was lower (19% vs 44%  $p=0.03$  and 19% vs 61%  $p=0.0001$ , respectively), as was expected. All patients were treated with hypolipidemic therapy, however the levels of high density lipoprotein was significantly lower in the group 1 compare to group 2 and group 3 ( $1.04 \pm 0.29$  vs  $1.2 \pm 0.49$ ,  $p=0.04$  and  $1.04 \pm 0.29$  vs  $1.28 \pm 0.35$ ,  $p=0.005$ , respectively). The levels of lipoprotein (a) were not significantly different between the groups. Serum interleukin-6 had a tendency to increase in the group 1 versus group 3 ( $4.31 \pm 5.24$  vs  $2.06 \pm 1.8$ ,  $p=0.06$ , respectively).

**Keywords:** risk factors, left main coronary artery, lipoprotein (a), interleukin-6, high density lipoprotein.

## Введение.

Воспаление играет ключевую роль в патогенезе атеросклероза [1]. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) является провоспалительным цитокином, ассоциированным с атеросклерозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [2, 3]. ИЛ-6 продуцируется ак-

тивированными моноцитами или макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами, активированными Т-клетками [4], поэтому, вполне логичными представляются данные исследований, показавшие возможность экспрессии гена ИЛ-6 в атеросклеротически измененных артериях [5, 6]. Основываясь на этих данных и понимании того,

что атеросклероз представляет собой хроническое воспаление, мы изучили взаимосвязь между тяжестью поражения коронарного русла, маркерами воспаления ИЛ-6, СРБ и липидными факторами риска развития атеросклероза – уровнями общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) и липопротеида (а) (Лп (а)).

## Материалы и методы.

В исследование было включены 205 человек – мужчины и женщины в возрасте 40-80 лет, имеющие показания для проведения коронароангиографии. В исследование не включались пациенты, подвергшиеся оперативному вмешательству в сроки менее чем за 6 месяцев до начала исследования, перенесшие инфаркт миокарда или эпизод нестабильной стенокардии менее чем за 6 месяцев до начала исследования, а также больные с заболеваниями воспалительного характера (тяжелыми хроническими процессами или острыми на момент включения), почечной и печеночной недостаточностью, онкологическими заболеваниями.

Все пациенты получали стандартную терапию, включая  $\beta$ -блокаторы, антиагреганты, статины, а также ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антагонисты кальция по показаниям.

Образцы венозной крови отбирали после 12-ти часового голодания из локтевой вены. Уровень ХС, ТГ, ХС ЛПВП сыворотки крови определяли на биохимическом анализаторе «ARCHITECT» фирмы «Abbott» (США), с использованием реактивов этой же фирмы. Холестерин ЛНП рассчитан с использо-

ванием формулы Фридвальда. Результаты выражали в ммоль/л. Уровни Лп (а), ИЛ-6, СРБ измерены иммуноферментным методом.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA 6.0. При сравнении групп по количественному признаку использовались t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни и метод Краскела-Уоллиса. При сравнении групп по качественному признаку применяли критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера (для бинарных признаков). Параметры, имеющие нормальное распределение признака, представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $\text{Mean} \pm \text{SD}$ ), имеющие отличное от нормального распределение признака – в виде медианы и размаха квартилей ( $\text{Med} \pm \text{QR}$ ). Статистически достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты.

По результатам коронароангиографии были выделены 3 группы: 1 группа ( $n=83$ ) – больные со стенозом ствола левой коронарной артерии более 50% и стенозами коронарных артерий другой локализации более 50%, 2 группа ( $n=88$ ) – со стенозами коронарных артерий более 50% без поражения ствола ЛКА, 3 группа ( $n=34$ ) – пациенты с интактными коронарными артериями. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Все пациенты 1 и 2 группы получали терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. В группе 3 большинство пациентов также получало статины с учетом высокого сердечно-сосудистого риска.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов.

| Показатели                 | Группа 1 $n=83$  | Группа 2 $n=88$  | Группа 3 $n=34$  | P       |
|----------------------------|------------------|------------------|------------------|---------|
| Возраст (лет)              | $63 \pm 14$      | $60 \pm 14,5$    | $62 \pm 16$      | 0,31    |
| Пол                        |                  |                  |                  |         |
| -мужчины                   | 69 (83%)         | 75 (84%)         | 14 (41%)         | <0,0001 |
| -женщины                   | 14 (17%)         | 14 (16%)         | 20 (59%)         |         |
| ИМТ > 25 кг/м <sup>2</sup> | $28,85 \pm 4,93$ | $28,28 \pm 3,76$ | $29,11 \pm 5,85$ | 0,9     |
| Курение                    | 33 (40%)         | 53 (60%)         | 6 (17%)          | 0,0003  |
| Артериальная гипертензия   | 73 (88%)         | 80 (90%)         | 30 (88%)         | 0,79    |
| Сахарный диабет 2 типа     | 17 (20%)         | 9 (10%)          | 8 (24%)          | 0,09    |
| Инфаркт миокарда           | 42 (51%)         | 38 (43%)         | 0                | 0,0001  |
| Инсульт                    | 6 (7%)           | 5 (6%)           | 2 (6%)           | 0,95    |
| ТБКА                       | 8 (10%)          | 21 (24%)         | 0                | 0,0005  |
| АКШ                        | 4 (5%)           | 8 (9%)           | 0                | 0,11    |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ТБКА – транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика; АКШ – аорто-коронарное шунтирование.



Группы были сопоставимы по основным клиническим параметрам, таким как возраст, индекс массы тела (ИМТ), артериальная гипертензия (АГ), нарушению углеводного обмена, инсульту в анамнезе. У пациентов с интактными коронарными артериями (группа 3) процент женщин был достоверно выше по сравнению с больными, имеющими стенозы коронарных артерий (группы 1 и 2) (59% против 17%,  $p=0,00001$  и 59% против 16%,  $p=0,00001$ , соответственно), процент курильщиков достоверно меньше в той же группе (19% против 44%,  $p=0,03$  и 19% против 61%,  $p=0,0001$ , соответственно),

как и ожидалось (таблица 1). Результаты биохимических исследований представлены в таблице 2. Уровень ХС ЛПВП был достоверно ниже в группе 1 по сравнению с группами 2 и 3 ( $1,04\pm 0,29$  против  $1,2\pm 0,49$ ,  $p=0,04$  и  $1,04\pm 0,29$  против  $1,28\pm 0,35$ ,  $p=0,005$  соответственно) (рисунок 1). Уровни Лп (а) и СРБ существенно не различались между группами (таблица 2, рисунок 2). Уровень ИЛ-6 имел тенденцию к увеличению в группе 1 по сравнению с 3-й группой ( $4,31\pm 5,24$  против  $2,06\pm 1,8$ ,  $p=0,06$  соответственно) (рисунок 3).

**Таблица 2.** Биохимические показатели

| Показатели      | Группа 1 n= 83   | Группа 2 n= 88   | Группа 3 n= 34   | P      |
|-----------------|------------------|------------------|------------------|--------|
| ХС, ммоль/л     | $4,64\pm 1,07$   | $4,84\pm 1,18$   | $5,57\pm 0,85$   | 0,0007 |
| ТГ, ммоль/л     | $1,77\pm 0,83$   | $1,69\pm 0,99$   | $2,01\pm 1,48$   | 0,42   |
| ХСЛПНП, ммоль/л | $2,90\pm 1,02$   | $3,08\pm 1,1$    | $3,40\pm 0,87$   | 0,20   |
| ХСЛПВП, ммоль/л | $1,04\pm 0,29$   | $1,21\pm 0,49$   | $1,28\pm 0,35$   | 0,01   |
| СРБ, мг/л       | $0,49\pm 0,68$   | $0,30\pm 0,36$   | $0,48\pm 0,56$   | 0,65   |
| Лп (а), мг/дл   | $24,94\pm 27,76$ | $20,44\pm 29,5$  | $20,83\pm 30,83$ | 0,14   |
| ИЛ-6, пг/мл     | $4,31\pm 5,24$   | $3,18\pm 2,91$   | $2,06\pm 1,79$   | 0,16   |
| АЛТ, ЕД/л       | $32,85\pm 23,15$ | $26,67\pm 14,57$ | $25,13\pm 9,78$  | 0,36   |
| АСТ, ЕД/л       | $24,81\pm 10,48$ | $22,82\pm 7,27$  | $24,17\pm 7,67$  | 0,45   |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ТБКА – транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика; АКШ – аорто-коронарное шунтирование.

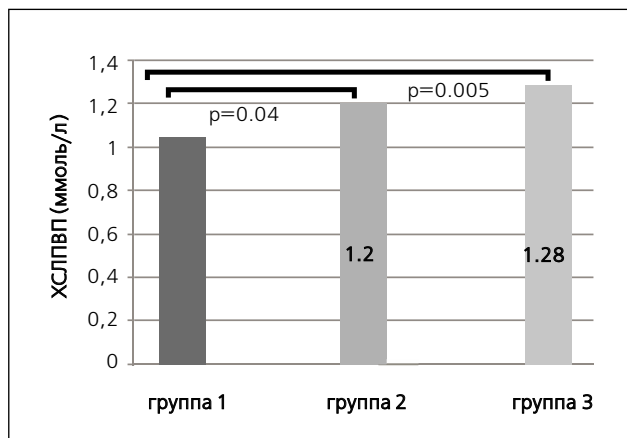
## Обсуждение.

Пациенты с гемодинамически значимым сужением ствола ЛКА относятся к группе с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений в связи с высокой степенью ишемии миокарда. Как правило, это сопровождается сопутствующим многососудистым поражением коронарного русла и, следовательно, является наиболее прогностически неблагоприятным [7]. Поэтому в нашем исследовании, сравнивались не только пациенты с наличием и отсутствием коронарного атеросклероза, как в ранее проведенных исследованиях [8-12], но также была выделена группа пациентов с более тяжелым поражением коронарного русла, включающим стенозирование ствола ЛКА, которое обуславливает более неблагоприятный прогноз. В нашем исследовании была отмечена тенденция к повышению уровня ИЛ-6 у пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии (ЛКА) по сравнению с другими группами, что вполне сопоставимо с полученными ранее данными о повышении уровня ИЛ-6 при увеличении степени выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий [13]. В то же время, в упомянутом исследовании

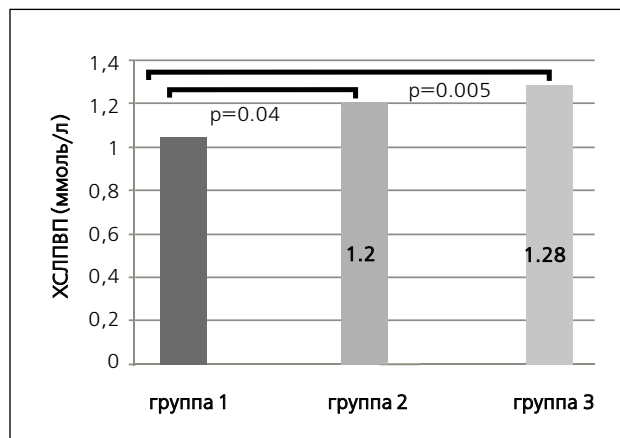
Куо L.T. [13] было показано, что увеличение уровня СРБ более 2,6 мг/л ассоциировано с увеличением степени тяжести поражения коронарного русла. В нашем исследовании не было выявлено различия в уровне СРБ между группами, что, по всей видимости, связано со снижением его уровня на фоне терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы.

Учитывая влияние липидных факторов риска на развитие атеросклероза, мы определили уровни ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ и Лп (а) в исследуемых группах. В то время как уровень ХС был выше в группе пациентов с интактными коронарными артериями, уровень ХС ЛПНП достоверно не различался между группами, что связано с более активным лечением статинами в 1 и 2 группах и менее интенсивным лечением в группе пациентов с интактными коронарными артериями, поэтому определенно судить о влиянии этого показателя на распространенность коронарного атеросклероза в настоящем исследовании не представляется возможным. Уровень ТГ также достоверно не различался между группами, что связано с его исходно нормальными значениями и отсутствием пациентов с гипертриглицеридемией в настоящем исследовании.

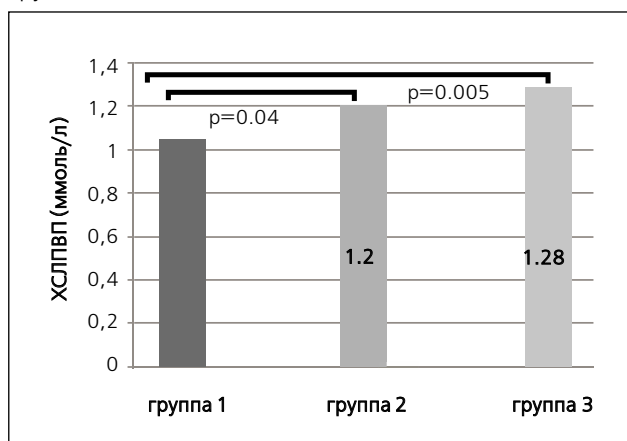
Единственным показателем липидного обмена,

**Рисунок 1.** Распределение уровней ХС ЛПВП в исследуемых группах.

Примечание: ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; 1 группа – поражение коронарных артерий с вовлечением ствола ЛКА; 2 группа – со стенозами коронарных артерий без поражения ствола ЛКА; 3 группа – пациенты с интактными коронарными артериями.

**Рисунок 2.** Распределение уровней Лп (а) в исследуемых группах.

Примечание: Лп (а) – липопротеид (а); 1 группа – поражение коронарных артерий с вовлечением ствола ЛКА; 2 группа – со стенозами коронарных артерий без поражения ствола ЛКА; 3 группа – пациенты с интактными коронарными артериями.

**Рисунок 3.** Распределение уровней ИЛ-6 в исследуемых группах.

Примечание: ИЛ-6 – интерлейкин-6; 1 группа – поражение коронарных артерий с вовлечением ствола ЛКА; 2 группа – со стенозами коронарных артерий без поражения ствола ЛКА; 3 группа – пациенты с интактными коронарными артериями.

уровень которого достоверно различался между группами – был ХС ЛПВП. Несмотря на терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в группе с наиболее выраженными атеросклеротическими поражениями коронарных артерий с вовлечением ствола ЛКА уровень ХС ЛПВП оставался наиболее низким и напротив, наиболее высоким – в группе с интактными коронарными артериями. Данные нашего исследования согласуются с результатами ранее выполненной работы [14], где была показана взаимосвязь между уровнем ХС ЛПВП и наличием поражения коронарных артерий.

В нашей работе мы также оценили вклад в поражение коронарного русла такого относительно нового фактора риска развития атеросклероза, как Лп (а). В нашем исследовании не было получено достоверных различий между группами по уровню Лп (а), в отличие от результатов работы Y. Motiyama [15], в которой была показана взаимосвязь между степенью поражения коронарных артерий и уровнем Лп (а). Следует отметить, что в литературе имеется ограниченное количество данных о влиянии Лп (а) на распространенность и степень атеросклеротического поражения коронарного русла. Таким образом, для уточнения влияния Лп (а) на степень поражения коронарных артерий необходимо проведение дополнительных исследований.

Данные нашего исследования показали, что самый низкий уровень ХС ЛПВП наблюдался у пациентов с наиболее тяжелым поражением коронарных артерий с вовлечением ствола ЛКА, что позволяет говорить о вкладе этого показателя не только в развитие коронарного атеросклероза, но и его связи с тяжестью атеросклеротического поражения. Наряду с этим результаты нашего исследования позволили выявить тенденцию к увеличению уровня Ил-6 в группе пациентов с поражением ствола ЛКА по сравнению с группой пациентов без коронарного атеросклероза.



## Список литературы.

1. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
2. Bennet AM, Prince JA, Fei GZ, et al. Interleukin-6 serum levels and genotypes influence the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2003;171:359-67.
3. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000;101:1767-72.
4. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood*. 1989;74(1):1-10.
5. Seino Y, Ikeda U, Ikeda M, et al. Interleukin-6 gene transcripts are expressed in human atherosclerotic lesions. *Cytokine*. 1994;6:87-91.
6. Rus HG, Vlaicu R, Niculescu F. Interleukin-6 and interleukin-8 protein and gene expression in human arterial atherosclerotic wall. *Atherosclerosis*. 1996;127:263-71.
7. Park S-J, Park D-W. Percutaneous Coronary Intervention With Stent Implantation Versus Coronary Artery Bypass Surgery for Treatment of Left Main Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Intervent*. 2009;2:59-68.
8. Koenig W, Khuseynova N, Baumert J, et al. Increased concentrations of C-reactive protein and IL-6 but not IL-18 are independently associated with incident coronary events in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984-2002. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 2745-51.
9. Gigante B, Bennet AM, Leander K, et al. The interaction between coagulation factor 2 receptor and interleukin 6 haplotypes increases the risk of myocardial infarction in men. *PLoS One*. 2010;5:e11300.
10. Georges J-L, Loukaci V, Poirier O, et al. Interleukin-6 gene polymorphisms and susceptibility to myocardial infarction: the ECTIM study. *Journal of Molecular Medicine*. 2001;79:300-5.
11. Nauck M, Winkelmann B, Hoffmann M, et al. The interleukin-6 G(-174)C promoter polymorphism in the LURIC cohort: no association with plasma interleukin-6, coronary artery disease, and myocardial infarction. *Journal of Molecular Medicine*. 2002;80:507-13.
12. Fan WH, Liu DL, Xiao LM, et al. Coronary heart disease and chronic periodontitis: is polymorphism of interleukin-6 gene the common risk factor in a Chinese population? *Oral Diseases*. 2011;17:270-6.
13. Kuo LT, Yang NI, Cherng WJ, et al. Serum Interleukin-6 Levels, Not Genotype, Correlate With Coronary Plaque Complexity. *Int Heart J*. 2008;4:391-402.
14. Tarchalski J, Guzik P, Wysocki H. Correlation between the extent of coronary atherosclerosis and lipid profile. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2003;246:25-30.
15. Momiyama Y, Obmori R, Fayad Zabi A, et al. Associations between serum lipoprotein(a) levels and the severity of coronary and aortic atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012;222:241-4.