

Хазова Е. В., Булашова О. В., Малкова М. И.
ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

DOI: 10.18087/RFHFJ.2017.2.2299 УДК 616[12–008.46–036.12+233–008.6]:575.1

Ключевые слова: ХСН, хроническая обструктивная болезнь легких, полиморфизм гена ADRB2, коморбидность, кардио-респираторная ассоциация

Ссылка для цитирования: Хазова Е. В., Булашова О. В., Малкова М. И. Генетические параллели сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких. Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18 (2):138–143

РЕЗЮМЕ

Коморбидность заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательных систем является серьезной проблемой в связи с неблагоприятным прогнозом данной когорты больных. Предрасположенность к формированию кардио-респираторной ассоциации обусловлена патологическим генотипом индивида, формирующим неблагоприятный наследственный фон. В данной статье рассматриваются генетические аспекты клинического течения ХСН и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с позиции полиморфизмов гена β_2 -адренорецептора (ADRB2), влияющих на функцию β_2 -адренорецептора. Выявлена большая частота встречаемости генотипа Glu27Glu гена ADRB2 (0,30) у пациентов с ХСН в отдельных регионах при сопоставлении с представителями группы без заболеваний сердечно-сосудистой системы (0,15), ($p < 0,05$), тогда как в других работах связи данного полиморфизма с риском развития ХСН, а также ее прогнозом показано не было. В ряде исследований отмечается, что аллельные варианты гена ADRB2 в положении 16 и 27 могут влиять на легочную функцию или предрасположенность к развитию ХОБЛ. Распределение генотипов отличалось между кавказскими и азиатскими популяциями, как для позиции 16 и 27 ($p < 0,05$ за исключением генотипа Arg16Gly). Когортное исследование пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести обнаружило ассоциацию аллели Arg16 и гаплотипа Arg16/Gln27 со сниженным бронходилатационным ответом. Принимая во внимание противоречивость результатов исследований, представленных в анализируемой литературе, целенаправленное выявление генетических маркеров развития кардио-респираторной ассоциации необходимо проводить с учетом популяционных особенностей, что позволило бы персонализировать подход при выборе фармакотерапии для продления качественной жизни больных.

Hazova E. V., Bulashova O. V., Malkova M. I.
Federal State Budget Educational Institution of Higher Education, "Kazan State Medical University"
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Butlerova 49, Kazan 420012

GENETIC PARALLELS OF HEART FAILURE AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

KEYWORDS: CHF, CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, ADRB2 GENE POLYMORPHISM, COMORBIDITY, CARDIO-RESPIRATORY ASSOCIATION

For citation: Hazova E. V., Bulashova O. V., Malkova M. I. Genetic parallels of heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. Russian Heart Failure Journal. 2017;18 (2):138–143

SUMMARY

Comorbidity of cardiovascular and respiratory diseases is a serious problem due to unfavorable prognosis for this category of patients. Predisposition to the cardiorespiratory association is based on a pathological genotype that forms an unfavorable genetic background. This article focuses on genetic aspects of the clinical course of CHF and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in relation with β_2 -adrenoceptor (ADRB2) gene polymorphisms affecting the β_2 -adrenoceptor function. A high incidence of the ADRB2 gene Glu27Glu genotype (0.30) was observed in CHF patients from certain regions compared to groups without cardiovascular diseases (0.15) ($p < 0.05$) whereas other studies did not report any relationship of this polymorphism with the risk or prognosis for CHF. Several studies have reported that allele variants of the ADRB2 gene at positions 16 and 27 may influence the lung function or predisposition to COPD. The genotype distribution differed in Caucasian and Asian populations for both positions 16 and 27 ($p < 0.05$ except for the Arg16Gly genotype). A cohort study of patients with COPD of different severity discovered an association of the Arg16 allele and the Arg16/Gln27 haplotype with a reduced bronchodilatory response. Considering inconsistent results of studies presented in the analyzed literature, targeted search for genetic markers for development of the cardiorespiratory association should be performed with due account of population characteristics in order to individualize this approach in selecting a drug therapy to prolong quality life of patients.

В последнее время отмечается значительное возрастание интереса к феномену сочетания болезней – коморбидности. Дефиниция «коморбидность» была впервые обозначена в 1970 г. американским врачом А. Файнштейном в результате исследований в области эпидемиологии неинфекционных заболеваний. Термин

означает наличие дополнительного клинического состояния, которое развивается на фоне уже имеющейся болезни. Коморбидность отличается значительным разнообразием, но, как выяснилось, имеет и некоторые закономерности. Наиболее изученным является сочетание дислипидемии и ИМ, ИБС, АГ и СД.

Менее изученной является ассоциация заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем. В России хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) признается несомненной причиной формирования ХСН, охватывая 13% всех больных СН, 88% больных АГ и 59% больных ИБС [1]. Хроническая обструктивная болезнь легких, по данным разных исследований, сопутствует от 9 до 51% больных, госпитализированных в связи с декомпенсацией сердечной деятельности [2]. У 7–13% амбулаторных пациентов со стабильным течением СН также верифицируется обструкция бронхиальных дыхательных путей [3]. По данным M. Valk, B. D. Broekhuizen, A. Mosterd (2015), распространенность ХОБЛ среди пациентов с ХСН составила 28,3% (при 95% ДИ от 19,7 до 36,9); причем при СН со сниженной ФВ ЛЖ – 28,6% (при 95% ДИ от 20 до 37,2), с сохраненной ФВ ЛЖ – 27,9% (при 95% ДИ от 19,4 до 36,4). Авторы обращают особое внимание на тот факт, что у 70% пациентов ХОБЛ была выявлена впервые [4].

Коморбидность может быть обусловлена различными причинами, в том числе и генетическими. Исследователями было отмечено, что некоторые сочетания болезней носят неслучайный характер и встречаются чаще, чем теоретически ожидаемые при случайном распределении, то есть имеют генеологическую конкордантность, что и предопределило поиск возможности участия общих генов предрасположенности к развитию таких ассоциаций.

Любые болезни, не только наследственные, детерминированы генетически. Установлено, что генетические факторы влияют на патогенез многих «ненаследственных» заболеваний. И СН, и ХОБЛ относятся к таким полигенным (мультифакториальным) заболеваниям, обусловленным взаимодействием наследственных и средовых факторов. Именно совокупное действие мутаций в нескольких локусах хромосомы оказывает влияние на вероятность формирования, течение и прогноз патологических процессов. Существование определенного генетического дефекта, в свою очередь, вызывает предрасположение к патологии, которое может проявиться в зрелом или пожилом возрасте. Предрасположение проявляется в изменении порога реакции на то или иное воздействие. Очевидно, что индивидуальная адаптация может определяться значительным разнообразием локусов в геноме человека. К тому же находящиеся в них аллели – полиморфизмы сочетаются в организме по-разному.

В данной статье приведен обзор публикаций в области исследования общего для ХСН и ХОБЛ генетического полиморфизма гена β_2 -адренорецептора (ADRB2), вариабельность которого может оказать влияние на функцию β_2 -адренорецептора, способствуя развитию обструкции дыхательных путей из-за потери эластичности легочной ткани и через влияние на механизм естественной функцио-

нальной десенситизации рецептора [5]. Ген ADRB2 распознается в области 5q31-q325-й хромосомы. Из 9 хорошо изученных аллельных вариантов гена ADRB2 интерес представляют 4, приводящие к мутациям, которые заключаются в единичной замене аминокислотных последовательностей гена β_2 -адренергического рецептора [6], и зучены мутации гена ADRB2, приводящие к изменению функции рецептора вследствие замены аминокислот в позиции 16 (Arg16Gly) rs1042713 аргинина на глицин, в позиции 27 (Gln27Glu) rs1042714 – глутамина на глутаминовую кислоту и в локусе 164 (Thr164Ile) – rs1800888 треонина на изолейцин. Исследование полиморфизма гена ADRB2 выявило связь полиморфного варианта Arg16Arg с более низким пороговым уровнем активации симпатико-адреналовой системы и более высокими концентрациями адреналина, норадреналина и их метаболитов по сравнению с генотипом Arg16Gly [7].

Исследования полиморфизма гена ADRB2 при ХСН

В 2003 г. D. M. Kaye, B. Smirk, C. Williams (2003) изучили влияние сочетанного полиморфизма генов ADRB1 (полиморфные локусы 49 и 389) и ADRB2 (Arg16Gly и Gln27Glu) на развитие ХСН. Обследование 56 пациентов европейского происхождения позволило установить, что высвобождение сердечного норадреналина и ЧСС были значительно выше у лиц с генотипом Arg16Arg гена ADRB2 в сравнении с Arg16Gly и Gln27Gln [8]. Представлены данные о большей встречаемости генотипов Glu27Glu и Arg16Arg гена ADRB2 у пациентов с ХСН по сравнению со здоровыми лицами [9]. В исследовании, проведенном Г. П. Арутюновым Л. Н. Гончаровой, А. Ю. Постновым (2012), выявлено, что изменение параметров гемодинамики у пациентов мордовской национальности (повышение САД и ДАД) при сочетании неблагоприятных генотипов DD гена ACE и Glu27Glu гена ADRB2 могут быть расценены как предикторы развития СН у пациентов с АГ [10]. Большая частота встречаемости генотипа Glu27Glu гена ADRB2 в сравнении с представителями группы без заболеваний сердечно-сосудистой системы (0,30 и 0,15; $p < 0,05$) была показана при ХСН у жителей Республики Татарстан [11]. В проведенном S. V. Liggett с соавт.ми [12] исследовании данного полиморфизма с участием 259 пациентов с СН вследствие идиопатической кардиомиопатии и ишемии миокарда было констатировано развитие тяжелых форм у носителей 164Ile аллеля. Уровень смертности и количество госпитализаций также были выше в сравнении с гомозиготами по 164Thr аллелю. Другие полиморфные варианты (Arg16Gly и Gln27Glu) гена ADRB2 в этом же исследовании не доказали связи с риском развития СН и ее прогнозом [13]. P. Jaillon и T. Slimon (2007)

при наблюдении в течение 3 лет 597 пациентов, перенесшими ИМ, установили, что смертность в 5,4 раза выше при генотипе Arg16Arg и Gln27Gln гена ADRB2, чем при ХСН гетерозиготных и гомозиготных носителей аллелей Gly16 и Glu27 [14]. K. Leineweber, G. Tenderich, Ch. Wolf (2006) после определения полиморфизмов Arg16Arg, Gln27Gln и Thr164Ile гена ADRB2 у 328 здоровых, 309 пациентах после пересадки сердца и 520 с СН пришли к выводу о преобладании Thr164Ile гена ADRB2 во всех трех группах. Распространенность Thr164Ile в группе после пересадки сердца (2,3%; $p=0,875$) существенно отличалась от таковой у здоровых лиц (2,1%) и больных ХСН (1,9%; $p=0,970$) [15].

В то же время L. Covolo, U Gelatti, M Metra (2004) не нашли значительной корреляции с развитием ХСН полиморфизмов Arg16Gly и Gln27Glu гена ADRB2 ($n=256$) [16]. С. Forleo, N Resta, S Sorrentino (2004) исследовали детерминацию гена ADRB2 у итальянцев с идиопатической дилатационной кардиомиопатией. Одномерный и мультивариационный анализы позволили установить, что аллели Arg16 и Gln27 связаны с низким риском развития СН [17]. Вероятность формирования ХСН была высокой у носителей аллеля Glu в 27-м локусе ($OR=2,81$, при 95% ДИ от 1,49 до 5,31) и повышалась в комбинации с аллелем Gly в 16-м положении ($OR=3,81$, при 95% ДИ от 1,50 до 1,70). У пациентов с указанием в анамнезе на ИМ частота встречаемости Glu27-аллеля была выше (с ИМ – 0,534, без ИМ – 0,313; $p=0,01$) [18].

В 2000 г. L. E. Wagoner, LL Craft, B Singh, изучая переносимость физических нагрузок по пику VO_2 у пациентов с ХСН, констатировали большую выносливость больных с генотипами Arg16/Glu27, чем с Gly16/Gln 27, что свидетельствовало о наклонности к снижению толерантности к физическим упражнениям, которая предшествовала декомпенсации СН [19]. Также было обнаружено, что пациенты с генотипами Glu27Glu и Arg16Arg реже нуждаются в госпитализации в палаты интенсивной терапии в связи с декомпенсацией сердечной деятельности [20].

Пациенты, гомозиготные по Gln27Gln, характеризующиеся сниженной экспрессией гена, в сравнении с Glu27Glu отличались низкой выживаемостью, но различие не было достоверным. Такая же тенденция отмечена для гомозиготного генотипа Gly16 в сравнении с Arg16. Исследователи предположили, что комбинации полиморфных локусов могут оказывать синергический эффект на развитие СН [21].

Исследования полиморфизма гена ADRB2 при ХОБЛ

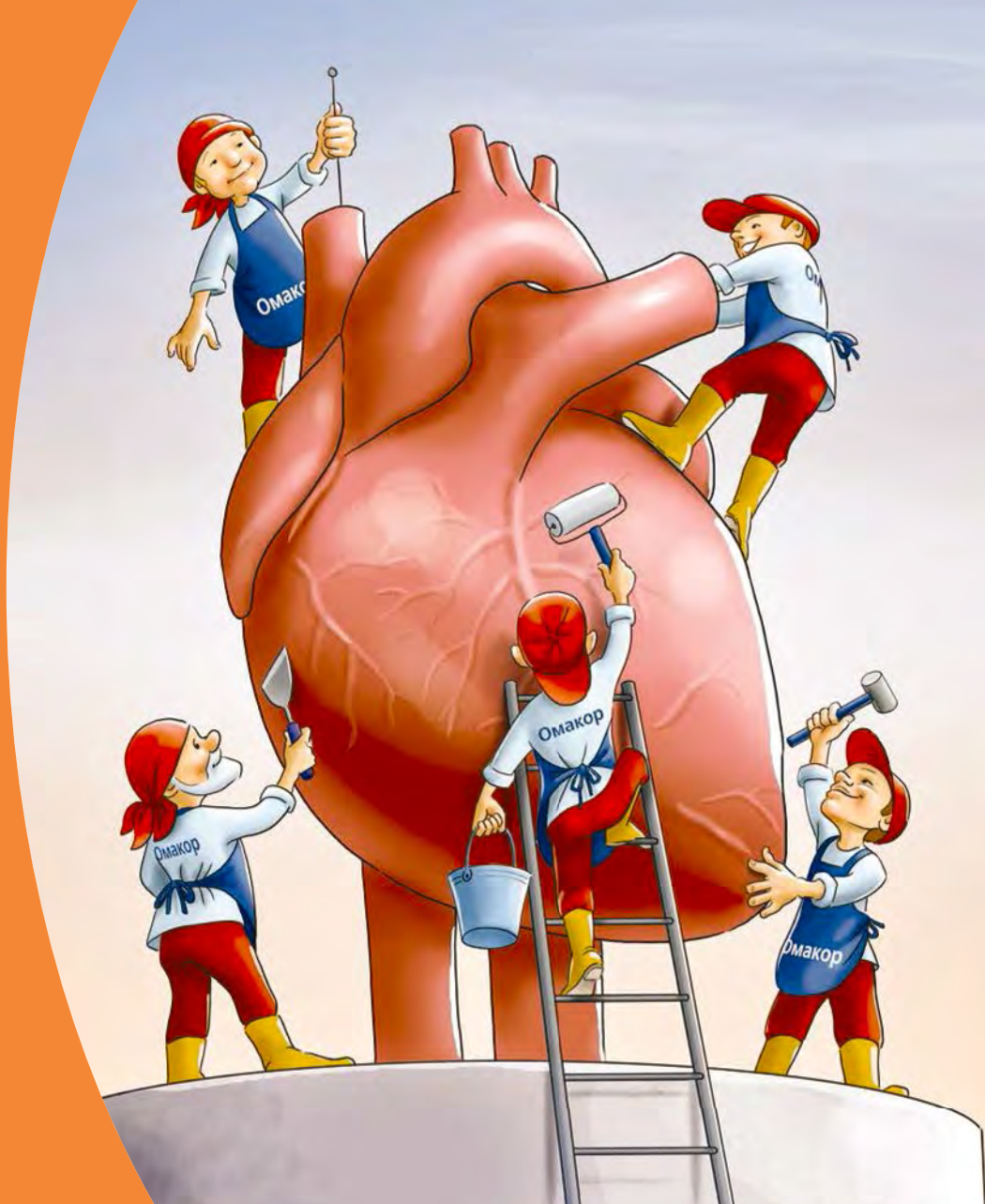
В последнее время пристальное внимание уделяется проблеме гетерогенности ХОБЛ, что имеет большое значение как с точки зрения диагностики, так и подходов

к обоснованию ее дифференцированной терапии. L. I. Ho, H. J. Harn, C. H. Chen (2001) показали, что аллель Arg16 реже встречается у больных ХОБЛ, чем в здоровой популяции [22]. При анализе «случай – контроль», проведенном G. Vacca и K. Schwabe (2009), с участием 190 пациентов с ХОБЛ европейской популяции и 172 здоровых добровольцев была оценена роль гена β_2 -адренергических рецепторов. По результатам исследования, распределение частоты генотипа Arg16Arg при ХОБЛ было значительно ниже, чем в здоровой популяции. Вместе с тем согласно критериям международной программы «Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких» – GOLD (Global Strategy of Chronic Obstructive Lung Disease) не была выявлена корреляция в отношении тяжести заболевания и частоты обострений [23]. Можно предположить, что наличие полиморфизма Gly16 может повышать предрасположенность пациента к развитию ХОБЛ, но не к клиническому фенотипу болезни. Встречаемость аллели Gln27 не ассоциировалась с тяжестью ХОБЛ в отличие от результатов исследования L. Ho, H. J. Harn, C. H. Chen, подтверждающего высокую частоту полиморфизма Gln27 у пациентов с ХОБЛ с низким объемом форсированного выдоха в первую секунду ($ОФВ_1$). Исследование китайской популяции показало, что носители полиморфизма Gly16 гена ADRB2 более восприимчивы к формированию ХОБЛ, а Gln27 – связаны с тяжестью ХОБЛ. Частота этих полиморфизмов не различалась между группой больных ХОБЛ и здоровых лиц [22].

Получены данные о влиянии аллельных вариантов гена ADRB2 в положении 16 и 27 на легочную функцию или предрасположенность к развитию хронической обструкции бронхов. Противоречивы сведения о связи при ХОБЛ Gly16-Glu27-гаплотипа с улучшением легочной функции и качества жизни, повышением толерантности к физической нагрузке после 6-мес терапии длительно действующими β_2 -агонистами в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами [24, 25], тогда как другие работы такой корреляции не выявили [26]. Интересным нам показалось исследование L. Joos, T. D. Weir, J. E. Connett (2003), в котором изучался полиморфизм гена ADRB2 и легочная функция у курильщиков [27]. Оценивалась вариабельность 2-х вариантов гена ADRB2 – Arg16Gly и Gln27Glu у 587 курильщиков из исследования Lung Health Study с быстрым ($n=282$) и медленным ($n=305$) снижением $ОФВ_1$ в течение 5 лет (среднее $\Delta ОФВ_1$ –4,14 и 1,08%) [28]. Все пациенты были европейцами. Авторы сделали вывод, что ни один из гаплотипов ADRB2 не был ассоциирован с неспецифической гиперреактивностью, выраженностью бронходилатирующего эффекта или скоростью снижения легочной функции. Однако отрицательная ассоциация между гетерозиготным положением 27 и быстрым сни-



- Повышает электрическую стабильность миокарда^{1*}, что предотвращает развитие фатальных аритмий^{2*}
- Повышает насосную функцию сердца^{3*}
- Замедляет ремоделирование миокарда^{4*}



ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Омакор
МНН: Омега-3 триглицериды [ЭПК/ДГК = 1:21 - 90%] &
Регистрационный номер: ЛС-000559

Лекарственная форма: капсулы. **Фармакологические свойства.** Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 – эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) – относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам. GISSI-Prevenzione – многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование с участием пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда (менее 3 месяцев), принимавших препарат Омакор, и не принимавших препарат Омакор. Результаты, полученные после 3,5 лет наблюдений на фоне приема Омакора по 1 г в сутки, показали значительное снижение критерия комбинированной конечной точки, включающих показатель смертности от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт (снижение относительного риска на 15% [2-26] p = 0,0226) у пациентов, принимавших только Омакор по сравнению с контрольной группой. Было показано снижение предварительного заданных критериев вторичной конечной точки, включающих смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт (снижение относительного риска на 20% [5-32] p = 0,0082) у пациентов, принимающих только Омакор по сравнению с контрольной группой. В исследовании GISSI-Heart Failure изучалось влияние препарата Омакор на снижение смертности и госпитализации в связи с сердечно-сосудистым заболеванием у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II-IV функциональный класс по классификации NYHA), получавших стандартную медикаментозную терапию. Результаты показали снижение критериев обобщенных конечных точек, включая смерть от всех причин (снижение относительного риска на 9%, p=0,041) и смерть от всех причин и госпитализацию по причине сердечно-сосудистых патологий (снижение относительного риска на 8%, p=0,009). Вторичный анализ уровня первичной госпитализации из-за желудочковых аритмий показал снижение относительного риска на 28% (p=0,013) у группы, получавшей препарат Омакор, в сравнении с группой плацебо. По результатам субанализа было показано относительное увеличение фракции выброса левого желудочка на 8,1%, 11,1% и 11,5% через 1, 2 и 3 года соответственно у группы, получавшей препарат Омакор, в сравнении с 6,3%, 8,2% и 9,9% у группы плацебо (p=0,005). **Показания к применению.** Гипертриглицеридемия; эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия Ib или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статинами), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии); в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к активному веществу, вспомогательным веществам, а также к соев. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперхиломикронемия I типа). **С осторожностью.** Возраст старше 70 лет, нарушения функции печени, одновременный прием с пероральными антикоагулянтами, фибратами; геморрагический диатез, тяжелые травмы, хирургические операции (риск увеличения времени кровотечения). Опыт применения при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). **Способ применения и дозы.** Внутрь, во время приема пищи во избежание развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. **Гипертриглицеридемия.** Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы – 4 капсулы. Продолжительность лечения и повторные курсы – по рекомендации врача. **Вторичная профилактика инфаркта миокарда.** Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. Продолжительность лечения и повторные курсы – по рекомендации врача. **Побочное действие:** желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боли в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвоты). Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка.** Симптомы: возможно появление побочных эффектов. Лечение: симптоматическая терапия. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** При одновременном применении с пероральными антикоагулянтами и другими препаратами, влияющими на систему гемостаза, возрастает риск увеличения времени кровотечения. Совместное применение с варфарином на приводит к каки-либо геморрагическим осложнениям. Однако при комбинированном применении препарата Омакор и варфарина или прекращении курса лечения препаратом Омакор необходим контроль протромбинового времени либо МНО (международного нормализованного отношения). Особые указания. В связи с умеренным увеличением времени кровотечения (при приеме высокой дозы – 4 капсулы) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови, а также получающим антикоагулянтную терапию или препараты, влияющие на систему гемостаза (дигидропиридолевая кислота в качестве антиагрегантного средства, стероидные противовоспалительные препараты), а при необходимости – соответствующая коррекция дозы антикоагулянта или средств, влияющих на систему гемостаза. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с признаками нарушения функции печени (особенно при приеме высокой дозы – 4 капсулы). **Влияние на способность управлять транспортными средствами и занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.** Омакор может несущественно повлиять (риск развития головокружений) на способность управлять транспортными средствами и занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, поэтому следует соблюдать осторожность. **Условия хранения.** В сухом месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте! **Условия отпуска.** По рецепту. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.** ИМТ от 14.12.2015



1. Wilson Tang W.H., Samara M.A. Polyunsaturated fatty acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2011; 57:880-883. 2. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet. 1999; 354: 447-455. 3. Gho S., Scall L., Latini R, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: a substudy of GISSI-HF trial. European Journal of Heart Failure. 2010; 12: 1345-1353. 4. Haydari B., Abassi S., Shah R, et al. Effect of purified omega-3 fatty acids on reducing left ventricular remodeling after acute myocardial infarction (OMEGA-REMODEL study): a double-blind randomized clinical trial. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2015. 17(Suppl) 1.07. ** у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

жением легочной функции (OR=0,56; при ДИ от 0,40 до 0,78; p=0,0007) присутствовала, что позволило предположить, что гетерозиготное состояние аллелей в положении 27 может быть защитным фактором (фактором адаптации), препятствующим снижению легочной функции, в то время как мутация Arg16Gly не имеет такого влияния [27].

Существуют данные мета-анализа баз данных (Medline, Embase, Ovid, HighWire, CochraneLibrary) с января 1980 г. по сентябрь 2011 г. с использованием ключевых слов – ХОБЛ и полиморфизм адренергических рецепторов. В мета-анализ было включено 12 исследований типа «случай – контроль» и 8 перекрестных исследований. Повышенная восприимчивость к ХОБЛ по сравнению с контролем (n=1225) не была продемонстрирована ни для пациентов с генотипом Gly16Gly (n=527), отношение шансов (ОШ) составило 0,95 (при 95% ДИ от 0,68 до 1,31), r=0,33; p=0,740), ни для пациентов с генотипом Arg16Arg (n=422) ОШ 0,82 (при 95% ДИ от 0,52 до 1,28), r=0,88; p=0,381). Аналогичные результаты были получены для Glu27Glu (n=57) – ОШ 0,97 (при 95% ДИ от 0,77 до 1,23), r=0,21; p=0,833) и для Gln27Gln (n=704) ОШ 0,82 (при 95% ДИ от 0,53 до 1,29), r=0,85; p=0,393) (контроль n=1183). У пациентов с ХОБЛ с генотипом Arg16Arg (n=41) ОФВ₁ % был сопоставим с пациентами с генотипом Gly16Gly (n=102) (стандартизированная средняя разница (SMD) =0,88, при 95% ДИ от -0,85 до 2,62); r=1,00; p=0,319). Распределение генотипов отличалось между популяциями для позиций 16 и 27 (p<0,05) за исключением генотипа Arg16Gly [28].

В когортном исследовании, проведенном в Японии N. Hizawa (2007) на основании обследования 246 пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести, было обнаружено, что аллель Arg16 и гаплотип Arg16/Gln27 ассоциированы со сниженным бронходилатационным ответом [29]. Однако в ряде европейских исследований достоверного влияния полиморфных вариантов гена ADRB2

на динамику респираторной функции и качество жизни у пациентов с ХОБЛ на фоне терапии не было выявлено [24, 30]. В российском исследовании у пациентов с ХОБЛ носителей гомозиготных генотипов Gly16, Glu27 на фоне лечения формотеролом (12 мкг 2 раза в сутки) и будесонидом (400 мкг 2 раза в сутки) отмечено достоверное улучшение (p<0,05) респираторной функции (увеличение показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ, снижение остаточного объема легких – ООЛ, общей емкости легких – ОЕЛ, функциональной остаточной емкости – ФОЕ). Кроме того, на фоне комбинированной терапии у носителей генотипов Gly16Gly и Glu27Glu гена ADRB2 было отмечено улучшение клинических показателей: повышение толерантности к физической нагрузке (по 6-мин тесту ходьбы) и улучшение качества жизни по опроснику SGRQ (p<0,05), т. е. больные ХОБЛ с аллелями Gly16 и Glu27 оказались наиболее восприимчивыми к терапии [31].

В настоящее время остается множество вопросов, затрагивающих механизмы формирования коморбидной патологии у данной категории больных. Данных о генетических исследованиях полиморфизма гена ADRB2 у пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ в анализируемой литературе нет, а это, на наш взгляд, несомненно, представляет интерес с позиции расширения возможностей определения вариабельности фенотипов сочетанной патологии, а также оценки эффективности медикаментозной терапии и прогноза. Клинико-генетическое тестирование пациентов, доступное в настоящее время, может сыграть важную роль в раннем выявлении предрасположенности к кардиопульмональной патологии. Принимая во внимание противоречивость результатов исследований в различных популяциях, оценка роли полиморфных маркеров в развитии и прогнозе больных с ХСН и ХОБЛ остается предметом научных дискуссий, что создает предпосылки для дальнейшего изучения этой проблемы с учетом этнических признаков и особенностей российской популяции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фомин И. В. Артериальная гипертония в Российской Федерации – последние десять лет. Что дальше? Сердце: журнал для практикующих врачей. 2007;6(3):120–3 [Fomin I. V. Arterial' naya gipertoniya v Rossijskoj Federaczii – poslednie desyat' let. Chto dal' she? Serdce: zhurnal dlya praktikuyushhix vrachej. 2007;6(3):120–3].
2. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. Eur J Heart Fail. 2009;11(2):130–9. DOI:10.1093/eurjhf/hfn013.
3. Apostolovic S, Jankovic-Tomasevic R, Salinger-Martinovic S, Djordjevic-Radojkovic D, Stanojevic D, Pavlovic M et al. Frequency and significance of unrecognized chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients with stable heart failure. Aging Clinical and Experimental Research. 2011;5(–6). DOI:10.3275/7291.
4. Valk MJ, Broekhuizen BD, Mosterd A, Zuithoff NP, Hoes AW, Rutten FH. COPD in patients with stable heart failure in the primary care setting. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:1219–24. DOI:10.2147/COPD.S77085.
5. Brodde O-E. Beta1- and beta2-adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases. Fundam Clin Pharmacol. 2008;22(2):107–25. DOI:10.1111/j.1472-8206.2007.00557.x.
6. Reihnsaus E, Innis M, MacIntyre N, Liggett SB. Mutations in the gene encoding for the beta 2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. Am J Respir Cell Mol Biol. 1993;8(3):334–9. DOI:10.1165/ajrcmb/8.3.334.
7. Liggett SB. The pharmacogenetics of beta2-adrenergic receptors: relevance to asthma. J Allergy Clin Immunol. 2000;105(2 Pt 2):S487–492.
8. Kaye DM, Smirk B, Williams C, Jennings G, Esler M, Holst D. Beta-adrenoceptor genotype influences the response to carvedilol in patients with congestive heart failure. Pharmacogenetics. 2003;13(7):379–82. DOI:10.1097/01.fpc.0000054104.48725.15.
9. Pereira SB, Velloso MWM, Chermont S, Quintão MMP, Nunes Abdhala R, Giro C et al. β-adrenergic receptor polymorphisms

- in susceptibility, response to treatment and prognosis in heart failure: implication of ethnicity. *Mol Med Rep.* 2013;7(1):259–65. DOI:10.3892/mmr.2012.1120.
10. Арутюнов Г. П., Гончарова Л. Н., Постнов А. Ю. Генетические предикторы развития хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертонией в популяциях Республики Мордовия. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2012;13(6):355–64 [Arutyunov G. P., Goncharova L. N., Postnov A. Yu. Geneticheskie prediktory` razvitiya khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u bol`ny`x arterial`noy gipertoniej v populyacziyax Respubliki Mordoviya. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost`.* 2012;13(6):355–64].
 11. Хазова Е. В., Булашова О. В., Газизянова В. М., Кравцова О. А., Малкова М. И. Улучшают ли β -адреноблокаторы прогноз больных ХСН: клинко-генетическое исследование в регионе Республика Татарстан. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2015;16(2):106–10 [Хазова Е. В., Bulashova O. V., Gazizyanova V. M., Kravczova O. A., Malkova M. I. Uluchshayut li β -adrenoblokatory` prognos bol`ny`x XSN: kliniko-geneticheskoe issledovanie v regione Respublika Tatarstan. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost`.* 2015;16(2):106–10].
 12. Liggett SB, Wagoner LE, Craft LL, Hornung RW, Hoit BD, McIntosh TC et al. The Ile164 beta2-adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure. *J Clin Invest.* 1998;102(8):1534–9. DOI:10.1172/JCI4059.
 13. Yancy CW, Fowler MB, Colucci WS, Gilbert EM, Bristow MR, Cohn JN et al. Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344(18):1358–65. DOI:10.1056/NEJM200105033441803.
 14. Jaillon P, Simon T. [Genetic polymorphism of beta-adrenergic receptors and mortality in ischemic heart disease]. *Therapie.* 2007;62(1):1–7. DOI:10.2515/therapie:2007010.
 15. Leineweber K, Tenderich G, Wolf C, Wagner S, Zittermann A, Elter-Schulz M et al. Is there a role of the Thr164Ile-beta(2)-adrenoceptor polymorphism for the outcome of chronic heart failure? *Basic Res Cardiol.* 2006;101(6):479–84. DOI:10.1007/s00395-006-0601-8.
 16. Covolo L, Gelatti U, Metra M, Nodari S, Piccichè A, Pezzali N et al. Role of beta1- and beta2-adrenoceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study. *Eur Heart J.* 2004;25(17):1534–41. DOI:10.1016/j.ehj.2004.06.015.
 17. Forleo C, Resta N, Sorrentino S, Guida P, Manghisi A, De Luca V et al. Association of beta-adrenergic receptor polymorphisms and progression to heart failure in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Med.* 2004;117(7):451–8. DOI:10.1016/j.amjmed.2004.04.012.
 18. Moraga F, Troncoso R, Mellado R, Díaz-Araya G, Vukasovic JL, Greig D et al. [Interactions between beta1 and beta2 adrenergic receptor polymorphisms as risk factors for chronic heart failure]. *Rev Med Chil.* 2008;136(11):1371–80.
 19. Wagoner LE, Craft LL, Singh B, Suresh DP, Zengel PW, McGuire N et al. Polymorphisms of the beta(2)-adrenergic receptor determine exercise capacity in patients with heart failure. *Circ Res.* 2000;86(8):834–40.
 20. Kim K-M, Murray MD, Tu W, Robarge J, Ding Y, Brater DC et al. Pharmacogenetics and healthcare outcomes in patients with chronic heart failure. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(11):1483–91. DOI:10.1007/s00228-012-1280-z.
 21. Lobmeyer MT, Gong Y, Terra SG, Beitelshes AL, Langae TY, Pauly DF et al. Synergistic polymorphisms of beta1 and alpha2C-adrenergic receptors and the influence on left ventricular ejection fraction response to beta-blocker therapy in heart failure. *Pharmacogenet Genomics.* 2007;17(4):277–82. DOI:10.1097/FPC.0b013e3280105245.
 22. Ho LI, Harn HJ, Chen CJ, Tsai NM. Polymorphism of the beta(2)-adrenoceptor in COPD in Chinese subjects. *Chest.* 2001;120(5):1493–9.
 23. Vacca G, Schwabe K, Dück R, Hlawa H-P, Westphal A, Pabst S et al. Polymorphisms of the beta₂ adrenoceptor gene in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2009;3(1):3–10. DOI:10.1177/1753465809102553.
 24. Kim WJ, Oh Y-M, Sung J, Kim T-H, Huh JW, Jung H et al. Lung function response to 12-week treatment with combined inhalation of long-acting beta2 agonist and glucocorticoid according to ADRB2 polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung.* 2008;186(6):381–6. DOI:10.1007/s00408-008-9103-9.
 25. Umeda N, Yoshikawa T, Kanazawa H, Hirata K, Fujimoto S. Association of beta₂-adrenoceptor genotypes with bronchodilatory effect of tiotropium in COPD. *Respirology.* 2008;13(3):346–52. DOI:10.1111/j.1440-1843.2008.01259.x.
 26. Mokry M, Joppa P, Slaba E, Zidzik J, Habalova V, Kluchova Z et al. Beta2-adrenergic receptor haplotype and bronchodilator response to salbutamol in patients with acute exacerbations of COPD. *Med Sci Monit.* 2008;14(8):CR392-398.
 27. Joos L, Weir TD, Connett JE, Anthonisen NR, Woods R, Paré PD et al. Polymorphisms in the beta2 adrenergic receptor and bronchodilator response, bronchial hyperresponsiveness, and rate of decline in lung function in smokers. *Thorax.* 2003;58(8):703–7.
 28. Niu L-M, Liang Y, Xu M, Zhang Y-Y, Zhang Y, He B. Effect of polymorphisms in the β 2-adrenergic receptor on the susceptibility and pulmonary function of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta analysis. *Chin Med J.* 2012;125(12):2213–8.
 29. Hizawa N, Makita H, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Itoh Y, Nagai K et al. Beta2-adrenergic receptor genetic polymorphisms and short-term bronchodilator responses in patients with COPD. *Chest.* 2007;132(5):1485–92. DOI:10.1378/chest.07-1103.
 30. Bleecker ER, Meyers DA, Bailey WC, Sims A-M, Bujac SR, Goldman M et al. ADRB2 polymorphisms and budesonide/formoterol responses in COPD. *Chest.* 2012;142(2):320–8. DOI:10.1378/chest.11-1655.
 31. Мустафина М. Х., Цветкова О. А. Фармакогенетический эффект полиморфизма гена ADRB2 на терапию хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2013;(3):21–4 [Mustafina M. X., Czvetkova O. A. Farmakogeneticheskij e`ffekt polimorfizma gena ADRB2 na terapiyu khronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkix. *Pul`monologiya.* 2013;(3):21–4].

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 10/11/2016