

© ПЕРВОУШИНА Ю. В., ГОРБУНОВ В. В.

УДК 616.12-008.1

DOI: 10.20333/2500136-2021-1-86-89

Роль полиморфизма β 2-адренорецепторов в развитии сердечно-сосудистых осложнений при пневмониях тяжелого течения при гриппе АН1N1/09 в 2019 году в Забайкальском крае

Ю. В. Первоушина, В. В. Горбунов

Читинская государственная медицинская академия, Чита 672000, Российская Федерация

Цель исследования. Целью данного исследования было изучение полиморфизма гена ADRB2, а также частоты и характера сердечно-сосудистых осложнений при его наличии у пациентов с пневмониями тяжелого течения при гриппе А/Н1N1/09.

Материал и методы. В исследование были включены 100 больных пневмонией при гриппе А/Н1N1/09 в 2019 году в Забайкальском крае. Все пациенты находились на лечении в отделении интенсивной терапии. У пациентов возбудитель – вирус гриппа А/Н1N1/09 был верифицирован методом ПЦР – выявлением возбудителя в назофарингеальных мазках или реакция торможения гемагглютинации (РТГА) с нарастанием титра антител в парных сыворотках. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови; фрагменты амплифицировали с помощью полимеразной реакции и генотипировали по полиморфизму длины короткого фрагмента для Gln27Glu и Arg16Gly ADRB2.

Результаты. Пациенты были поделены на 2 группы: I группа (n=41) – пациенты с сердечно-сосудистыми осложнениями; II группа (n=59) – пациенты без сердечно-сосудистых осложнений. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Среди сердечно-сосудистых осложнений преобладали: аритмии (n=13); декомпенсация хронической сердечной недостаточности (n=13); острый инфаркт миокарда (n=7); тромбоэмболия легочной артерии (n=5); миокардит/перикардит (n=3). При изучении полиморфизма ADRB2 было установлено, что наиболее неблагоприятным вариантом является гомозиготная мутация Arg16Gly (Gly/Gly). Эта мутация была обнаружена у 6 (14,6 %) пациентов в I группе, но не была обнаружена во II группе (P=0,003). При наличии данной мутации у больных вторичной вирусно-бактериальной пневмонией тяжелого течения при гриппе А/Н1N1/09 возрастает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ОР=2,6; ДИ 2,06; 3,49).

Заключение. Пациенты с тяжелым течением пневмонии во время эпидемии гриппа А/Н1N1/09 в 2019 году имели высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений (41 %). Наличие гомозиготной мутации Arg16Gly (Gly/Gly) увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 2,06 раза, а наличие гетерозиготной мутации Arg16Gly (Arg/Gly) снижает данный риск на 0,5 раза.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Первоушина ЮВ, Горбунов ВВ. Роль полиморфизма β 2-адренорецепторов в развитии сердечно-сосудистых осложнений при пневмониях тяжелого течения при гриппе АН1N1/09 в 2019 году в Забайкальском крае. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(1):86-89. DOI: 10.20333/2500136-2021-1-86-89

Role of B2-adrenoreceptors Polymorphism in the Development of Cardiovascular Complications in Severe Pneumonia with AH1N1/09 B Influenza in 2019 in Zabaykalsky Territory

Y. V. Pervoushina, V. V. Gorbunov

Chita State Medical Academy, Chita 672000, Russian Federation

The purpose of the study. The aim of this study was to study the polymorphism of the ADRB2 gene, as well as the frequency and nature of cardiovascular complications in its presence in patients with severe pneumonia with influenza A/H1N1/09.

Material and methods. The study included 100 patients with pneumonia with influenza A/H1N1 / 09 in 2019 in the Trans-Baikal Territory. All patients were treated in the intensive care unit. In patients, the causative agent-influenza virus A/H1N1 / 09 was verified by PCR-detection of the pathogen in nasopharyngeal smears or hemagglutination inhibition test (HIT) with an increase in the antibody titer in paired sera. DNA was isolated from peripheral blood leukocytes; fragments were amplified by polymerase reaction and genotyped by short fragment length polymorphism for Gln27Glu and Arg16Gly ADRB2.

Results. The patients were divided into 2 groups: Group I (n=41) – patients with cardiovascular complications; group II (n=59) – patients without cardiovascular complications. The groups were comparable in gender and age. Among the cardiovascular complications prevailed: arrhythmias (n=13); decompensation of chronic heart failure (n=13); acute myocardial infarction (n=7); pulmonary embolism (n=5); myocarditis/pericarditis (n=3). When studying the ADRB2 polymorphism, it was found that the most unfavorable variant is the homozygous mutation Arg16Gly (Gly/Gly). This mutation was detected in 6 (14.6 %) patients in group I, but was not detected in group II (P=0.003). In the presence of this mutation in patients with severe secondary viral-bacterial pneumonia with influenza A/H1N1 / 09, the risk of developing cardiovascular complications increases (HR=2.6; CI 2.06; 3.49).

Conclusion. Patients with severe pneumonia during the A/H1N1/09 influenza epidemic in 2019 had a high incidence of cardiovascular complications (41 %). The presence of the homozygous Arg16Gly mutation (Gly/Gly) increases the risk of cardiovascular complications by 2.06 times, and the presence of the heterozygous Arg16Gly mutation (Arg/Gly) reduces this risk by 0.5 times.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Pervoushina YV, Gorbunov VV. Role of B2-adrenoreceptors Polymorphism in the Development of Cardiovascular Complications in Severe Pneumonia with AH1N1/09 B Influenza in 2019 in Zabaykalsky Territory. *Siberian Medical Review*. 2021; (1):86-89. DOI: 10.20333/2500136-2021-1-86-89

Введение

Респираторные вирусные инфекции являются бременем и в наши дни. Они широко распространены и, как правило, затрагивают тех, кто более уязвим, таких как дети, пожилые люди и люди, живущие в развивающихся районах, таких как Африка к югу от Сахары и Юго-Восточная Азия [4].

Грипп – это инфекционное вирусное заболевание, пик которого приходится на осенне-зимний период. Каждый год гриппом заболевают до 10-15 % взрослого населения, умирают от 200000 до 400000 человек, ущерб для экономики от болезни составляет 1-10 млн дол. на 100 тыс. населения [3]. В настоящее время большое внимание уделяется выяснению патогенности респираторных вирусов и взаимодействию между вирусами и бактериями в условиях пневмонии. Подтверждением негативного влияния вируса гриппа на состояние сердечно-сосудистой системы являются данные, что инфицированные вирусом гриппа моноцитарные лимфоциты обладают прокоагулянтными свойствами [4].

Хотя пневмония традиционно рассматривается как болезнь, ограничивающаяся легкими, она оказывает значительное влияние на сердечно-сосудистую систему при любой степени тяжести инфекции. Пневмония обычно поражает людей, которые также подвержены высокому сердечно-сосудистому риску [1]. Результаты последних исследований показывают, что примерно у четверти взрослых, поступающих в стационар с пневмонией, развиваются серьезные острые сердечные осложнения во время пребывания в стационаре, что связано с увеличением на 60 % смертности [2,6].

Несколько функциональных генетических вариаций в генах β -AR (ADRB1 или ADRB2) были идентифицированы в качестве причин гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Наибольший интерес представляют Gly16Arg (rs1042713) и Glu27Gln (rs1042714). Данные полиморфные варианты гена ADRB2 не влияют на активность рецепторов, их конформацию, уровень экспрессии, но оказывают существенное влияние на механизм естественной функциональной десенситизации рецептора [8].

Целью данного исследования было изучение полиморфизма гена ADRB2, а также частоты и характера сердечно-сосудистых осложнений при его наличии у пациентов с пневмониями тяжелого течения при гриппе А/Н1N1/09.

Материал и методы

В исследование были включены 100 больных вторичной вирусно-бактериальной пневмонией тяжелого течения при гриппе А/Н1N1/09 в 2019 году в Забайкальском крае. Лечение пациентов проводилось

в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Диагнозы были установлены в соответствии с совместными рекомендациями Европейского респираторного общества и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (European Respiratory Society (ERS) / European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)), 2011. Пациенты получали противовирусные препараты, антибиотики, дополнительную респираторную поддержку или искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). У пациентов возбудитель – вирус гриппа А/Н1N1/09 был верифицирован методом ПЦР – выявлением возбудителя в назофарингеальных мазках или РТГА с нарастанием титра антител в парных сыворотках. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови; фрагменты амплифицировали с помощью полимеразной реакции и генотипировали по полиморфизму длины короткого фрагмента для Gln27Glu и Arg16Gly ADRB2. Исследование периферической крови проводилось на базе НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО ЧГМА.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ Statistica 10.0. Для сравнения генотипов между исследуемыми группами, показателей качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона либо двусторонний критерий Фишера, расчет относительного риска, а также значения верхней и нижней границ 95 % доверительного интервала. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Больные поступили в стационар с 4-го по 10-ый день болезни. Пациенты были поделены на 2 группы: I группа (n=41) – пациенты, имеющие сердечно-сосудистые осложнения; II группа (n=59) – пациенты, не имеющие сердечно-сосудистых осложнений. Группы больных были сопоставимы по возрасту и полу. Средний возраст больных в первой группе $60 \pm 13,7$ лет. Среднее пребывание в стационаре составило 15 койко-дней. У всех больных наблюдалось тахипноэ с ЧДД $23 \pm 8,3$ дыханий в минуту. Сатурация составила $86,1 \pm 7,7$ %. Средний возраст больных во второй группе $58 \pm 14,1$ лет. Среднее пребывание в стационаре составило 13 койко-дней. У всех больных наблюдалось тахипноэ с ЧДД 22 ± 2 дыханий в минуту. Сатурация составила $90,3 \pm 4,5$ %. Половое соотношение исследуемых групп было следующим: 34 (58 %) мужчины и 25 (42 %) женщин в I группе и 23 (56 %) мужчины и 18 (44 %) женщин во II группе.

Наиболее частым сопутствующим заболеванием была ХОБЛ (17 %). Тяжелое течение пневмонии при гриппе А/Н1N1/09 чаще регистрировалось у лиц среднего и пожилого возраста – в 41 % и 40 % случаев.

Среди сердечно-сосудистых осложнений преобладали: декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность (n=13); миокардит/перикардит (n=3);

аритмии (n=13); острый инфаркт миокарда (n=7); тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) (n=5), (рис. 1).

У пациентов были выявлены следующие аритмии: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий 7 (54 %) человек, полная блокада левой ножки пучка Гиса – 2 (15 %) человека, полная блокада правой ножки пучка Гиса – 1 (8 %) человека, наджелудочковая экстрасистолия – 1 (8 %) человек, желудочковая экстрасистолия высоких градаций – 2 (15 %) человека, (рис. 2).

Проведено изучение полиморфизма Arg16Gly (G46A) гена ADRB2 в группах исследуемых пациентов. Распределение генотипов в группах представлено в таблице.

Таблица
Распределение генотипов полиморфизма Arg16Gly (G46A) гена ADRB2 в группах

Table
Distribution of genotypes Arg16Gly (G46A) polymorphism of ADRB2 gene in groups

	Частота генотипов		P
	1 группа	2 группа	
G/G	6 (14,6 %)	0	0,003
A/A	8 (19,5 %)	7 (11,8 %)	0,3
A/G	27 (65,8 %)	52 (88,1 %)	0,01

Значение критерия $\chi^2=11,098$ для 2 степеней свободы, при уровне значимости $p=0,004$, что свидетельствует о статистически достоверной разнице между сопоставимыми группами.

При изучении полиморфизма ADRB2 было установлено, что наиболее неблагоприятным вариантом является гомозиготная мутация Arg16Gly (Gly/Gly). Эта мутация была обнаружена у 6 (14,6 %) пациентов в I группе, но не была обнаружена во II группе ($P=0,003$). При наличии данной мутации у больных вторичной вирусно-бактериальной пневмонией тяжелого течения при гриппе А/Н1N1/09 возрастает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ОР=2,6; ДИ 2,06; 3,49). Благоприятным вариантом можно считать гетерозиготную мутацию Arg16Gly (Arg/Gly), т. к. при ее наличии риск развития сердечно-сосудистых осложнений снижается (ОР=0,5; ДИ 0,3; 0,7).

Роль респираторной вирусной инфекции в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и их течение изучено недостаточно. Эти инфекции приводят к обострению хронической ишемической болезни сердца, которая нередко является причиной смерти пациентов. В основе поражения сердца при респираторных инфекциях лежит расстройство микроциркуляторного русла, которое напрямую связано с нарушением гемостаза и ухудшением реологии крови [5].

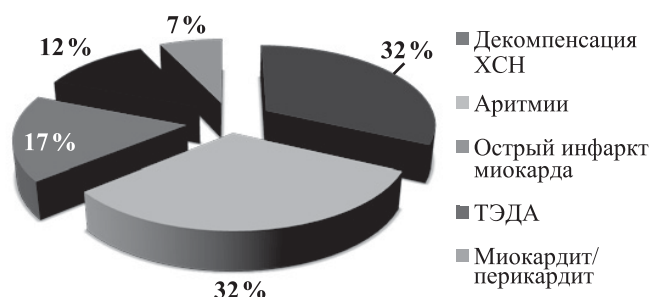


Рисунок 1. Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов первой группы.

Figure 1. Cardiovascular complications in patients of the first group

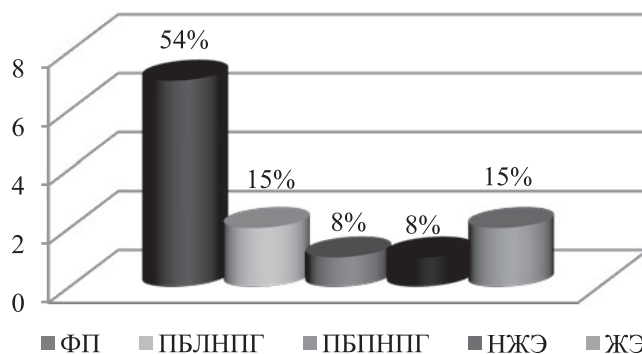


Рисунок 2. Распространенность аритмий у пациентов первой группы.

Figure 2. Prevalence of arrhythmias in patients of the first group.

В ранее проведенном исследовании в Бразилии в выборке из более чем 500 пожилых людей с целью выявления возможной ассоциации между полиморфизмами Arg16Gly и Gln27Glu и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Полученные результаты говорят о том, что индивидуумы, носящие Glu27 аллель, представляют более низкий риск развития коронарных событий, чем пациенты, носящие аллель Gln27 в гомозиготе [7]. Что не нашло подтверждения в наших результатах исследования.

В другом исследовании полиморфизма гена ADRB2 выявлена связь полиморфного варианта Arg16Arg с более низким пороговым уровнем активации симпатoadреналовой системы (САС) и более высокими концентрациями адреналина, норадреналина и их метаболитов, по сравнению с генотипом Arg16Glu [9, 10]. Сопоставимые результаты получены и нами, при наличии полиморфных генов ADRB2 возрастает частота обострений ХСН, имеющейся ХСН у пациентов при гриппозной пневмонии.

Заключение

Пациенты с тяжелым течением пневмонии во время эпидемии гриппа А/Н1N1/09 в 2019 году имели высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений

(41 %), среди которых преобладали аритмии, декомпенсация хронической сердечной недостаточности и миокардит. Наличие гомозиготной мутации Arg16Gly (Gly/Gly) увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 2,06 раза, а наличие гетерозиготной мутации Arg16Gly (Arg/Gly) снижает данный риск на 0,5 раза.

Литература / References

1. Цинзерлинг ВА, Васильева МВ, Эсауленко ЕВ, Яковлев АА, Григорьева ИВ. Анализ летальных исходов при гриппе А/Н1N1/pdm09 в эпидемический сезон 2015–2016 гг. *Инфекционные болезни*. 2016; 14(4): 80–83. [Zinserling VA, Vasil'eva MV, Esaulenko EV, Yakovlev AA, Grigoriev IV. Analysis of deaths in influenza A/H1N1/pdm09 in the 2015-2016 epidemic season. *Infectious Diseases*. 2016; 14(4): 80–83. (In Russian)] DOI: 10.20953/1729-9225-2016-4-80-83
2. Бобылев АА, Рачина С, Авдеев СН, Козлов РС, Сухорукова МВ, Яцышина СБ, Елькина МА, Юданова ТА. Этиология внебольничной пневмонии у лиц с хронической сердечной недостаточностью. *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 293–301. [Bobylev AA, Rachina S., Avdeev SN, Kozlov RS, Sukhorukova MV, Yatsyshina SB, El'kina MA, Yudanov TA. Etiology of community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (3): 293–301 (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-293-301
3. Авдеева МГ, Гафурова ОР. Высокопатогенный грипп А(Н1N1) у беременных, влияние на исходы родов. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018; 23(3): 119-125. [Avdeeva MG, Gafurova OP. Highly pathogenic influenza A (H1N1) in pregnant women, impact on labor outcomes. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2018; 23(3): 119-125. (In Russian)] DOI:10.18821/1560-9529-2018-23-3-119-125
4. Авдеев СН. Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, вызванные вирусом гриппа А/Н1N1. *Пульмонология. Приложение*. 2010;(1):32-46. [Avdeev S.N. Pneumonia and acute respiratory distress syndrome caused by the influenza a/H1N1 virus. *Russian Pulmonology. Appendix*. 2010;(1):32-46. (In Russian)]
5. Бобылев АА, Рачина СА, Авдеев СН, Козлов РС. Внебольничная пневмония у лиц с хронической сердечной недостаточностью: особенности клинических проявлений и роль сывороточных биомаркеров в диагностике. *Пульмонология*. 2019; 29 (4):391-402. [Bobylev AA, Rachina SA, Avdeev SN, Kozlov RS. Community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure: clinical manifestation and a diagnostic role of biomarkers. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (4): 391–402. (In Russian)] DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-4-391-402
6. Чучалин АГ. Правожелудочковая сердечная недостаточность. *Пульмонология*. 2019;29(2):135-147. [Chuchalin AG. The right-sided heart failure. *Russian Pulmonology*. 2019;29(2):135-147. (In Russian)] DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-135-147

7. Pereira SB, Velloso MW, Chermont S, Quintão MM, Nunes Abdhala R, Giro C, Oliveira E Alves T, Camacho V, De Fátima Maia Contarato L, Pena FM, Balieiro HM, Garcia ML, Da Nóbrega AC, Ribeiro GS, Mesquita ET. Beta-adrenergic receptor polymorphisms in susceptibility, response to treatment and prognosis in heart failure: Implication of ethnicity. *Molecular Medicine Reports*. 2013;7(1):259-265. DOI:10.3892/mmr.2012.1120

8. Николаевский ЕН, Калабашкин АН, Исмагилов НМ, Бовтунов ВП, Кульпин ДИ. Современные аспекты диагностики и лечения осложненной внебольничной пневмонии тяжелого течения у военнослужащих. *Военно-медицинский журнал*. 2007; (12):12-14. [Nikolaevsky EN, Kalabashkin AN, Ismagilov NM, Bovtunov VP, Kulpin DI. Modern aspects of diagnosis and treatment of complicated community-acquired severe pneumonia in military personnel. *Military Medical Journal*. 2007; (12): 12-14. (In Russian)]

9. Мартынович ТВ, Акимова НС, Федотов ЭА, Шварц ЮГ. Полиморфизм генов, ассоциированных с развитием атеросклероза, и когнитивные расстройства у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2014(1): 30-34. [Martynovich TV, Akimova NS, Fedotov EA, Schwartz YUG. Polymorphism of genes associated with the development of atherosclerosis and cognitive disorders in patients with chronic heart failure of ischemic origin. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2014(1): 30-34 (In Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-1-30-34

10. Brodde OE. Beta1- and beta2-adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases. *Fundamental and Clinical Pharmacology*. 2008;22(2):107-125 DOI: 10.1111/j. 1472-8206. 2007. 00557-x

11. Kim, KM, Murray MD, Tu W, Robarge J, Ding Y, Brater DC, Flockhart DA. Pharmacogenetics and health care outcomes in patients with chronic heart failure. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;68(11):1483-1491. DOI:10.1007/s00228-012-1280-z

Сведения об авторах

Первоушина Юлия Викторовна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, соискатель, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а; тел.: +79144750774; e-mail: yuliya.pervoushina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9188-9922>

Горбунов Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а; тел.: +79144702933; e-mail: gorbunovv2008@mail.ru

Author information

Yulia V. Pervoushina, Assistant of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Chita State Medical Academy; Address: 39a, Gorky Str., Chita, Russian Federation, 672000; Phone: +79144750774; e-mail: yuliya.pervoushina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9188-9922>

Vladimir V. Gorbunov, Dr.Med.Sci., Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Chita State Medical Academy; Address: 39a, Gorky Str., Chita, Russian Federation, 672000; Phone: +79144702933; e-mail: gorbunovv2008@mail.ru

Дата поступления: 11.12.2020
Дата рецензирования: 26.01.2021
Принята к печати: 29.01.2021

Received 11 December 2020
Revision Received 26 January 2021
Accepted 29 January 2021