

# ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ C79G (RS1072714) ТА A46G (RS1042713) ГЕНА ADRB2 НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ХОЗЛ

К. Д. Дмитрієв<sup>A,B,C,D,E,F</sup>, Ю. М. Мостовой<sup>A,C,D,E,F</sup>, Н. С. Слепченко<sup>A,B,C,D,E</sup>

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

A — концепція та дизайн дослідження; B — збір даних; C — аналіз та інтерпретація даних; D — написання статті; E — редагування статті; F — остаточне затвердження статті

Цитування: Астма та алергія. 2022. № 3. С. 27–32

Cited: Asthma and allergy. 2022; 3, P. 27–32

**Резюме.** Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є поширеним захворюванням, що можливо попереджати та лікувати. Значний вплив на розвиток ХОЗЛ мають генетичні фактори.

**Метою нашого дослідження** було вивчення поширеності поліморфізмів гену ADRB2 серед пацієнтів із ХОЗЛ, встановлення його зв'язку із виникненням ХОЗЛ та його клінічним перебігом.

**Матеріали та методи.** У дослідження було включено 100 пацієнтів із діагнозом ХОЗЛ. На візитах у всіх пацієнтів перевірялась первинна медична документація, збирались клініко-анамнестичні дані. У всіх пацієнтів забиралась кров для оцінки поліморфізму гену ADRB2. Всі пацієнти отримували рекомендації відповідно до рекомендацій GOLD, що включало комбінацію бета-2 агоністів тривалої дії (БАТД) та антихолінергічних препаратів тривалої дії (АХТД). Відповідно до отриманих даних всі пацієнти поділялись на 3 групи: C79C/G46G (Гаплотип 1) — 23 пацієнти (23 %), C79G/A46G (Гаплотип 2) — 26 пацієнтів (26 %), G79G/A46A (Гаплотип 3) — 26 пацієнтів (26 %).

**Результати.** При проведенні кореляційного аналізу виявлявся слабкий негативний кореляційний зв'язок Гаплотипу 1 із кількістю загострень ( $r = -0,245$ ,  $p = 0,032$ ) та госпіталізацій ( $r = -0,248$ ,  $p = 0,032$ ), а Гаплотип 3 мав слабкий позитивний кореляційний зв'язок із кількістю амбулаторних загострень ( $r = 0,263$ ,  $p = 0,023$ ). Середня кількість курсів антибіотиків (АБ) у групі 1 складала  $(1,09 \pm 0,2)$ , у групі 2 —  $(1,69 \pm 0,18)$ , у групі 3 —  $(2,00 \pm 0,22)$ , а дана різниця була статистично значимою ( $p = 0,005$ ). Також виявлялась статистично значима різниця у тривалості лікування АБ, яка складала  $(8,61 \pm 1,55)$  днів у групі 1,  $(12,88 \pm 1,62)$  днів у групі 2 та  $(14,42 \pm 1,68)$  днів у групі 3 ( $p = 0,036$ ).

**Висновки.** Поліморфізм гену ADRB2 впливає на клінічний перебіг ХОЗЛ, що проявляється у різній потребі досліджуваних груп у АБ, а також наявності тенденцій у кількості загострень та частоті використанні глюкокортикостероїдів.

**Ключові слова:** ХОЗЛ, ген ADRB2, загострення, антибіотики.

## Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є поширеним захворюванням, що можливо попереджати та лікувати, що характеризується персистуючими симптомами та зменшенням функції зовнішнього дихання через патологічні зміни у дихальних шляхах та/чи альвеолах, які зазвичай провокуються значним впливом шкідливих часток чи газів у чутливого організму [10]. За даними дослідження BOLD (*Burden of Obstructive Lung Disease*), на ХОЗЛ в популяції хворіє 10,1 % людей (11,8 % чоловіків; 8,5 % жінок), а також значим є поширеність ХОЗЛ серед людей, що ніколи не курили (3-11 %) [7, 14]. ХОЗЛ був причиною біля 3 мільйонів смертей щорічно [9]. За різними прогнозами, до 2060 року ХОЗЛ стане причиною біля 5,4 мільйонів смертей, через збільшення поширеності куріння в країнах, що розвиваються, та старінням популяції у розвинених країнах [15].

Як зазначено у рекомендаціях GOLD, значний вплив на розвиток ХОЗЛ мають генетичні фактори. За даними ряду досліджень, у розвитку ХОЗЛ приймає участь значна кількість різних генів, що впливають на процеси запалення, фіброзу та регуляції реактивності бронхів [2, 18]. Зокрема,

із розвитком [20] та важкістю перебігу ХОЗЛ [6, 12, 16], а також із відповіддю до бета-2 агоністів асоціюється поліморфізм гену ADRB2 [2, 19]. Зворотність бронхіальної обструкції безпосередньо пов'язана із клінічним перебігом ХОЗЛ [4, 5, 8].

У різних дослідженнях продемонстрована різна відповідь пацієнтів на лікування бета-2 агоністами та інгаляційними кортикостероїдами [11, 13].

Тому метою нашого дослідження було вивчення поширеності поліморфізмів гену ADRB2 серед пацієнтів із ХОЗЛ, встановлення його зв'язку із виникненням ХОЗЛ та його клінічним перебігом.

## Матеріали та методи

Дослідження проводилось на базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова та Комунального некомерційного підприємства «Вінницька міська клінічна лікарня № 1». Було отримано дозвіл Локальної етичної комісії до початку дослідження. Письмова інформована згода була отримана у всіх пацієнтів до включення їх у дослідження.

У дослідження включено 100 пацієнтів із діагнозом ХОЗЛ, їх середній вік складав  $(64,09 \pm 1,94)$  років, з них було 66 чоловіків (66 %) та 34 жінки (34 %).

З них курцями було 68 пацієнтів (68 %), середній стаж куріння складав ( $24,44 \pm 4,84$ ) пачко-років, а середня тривалість ХОЗЛ — ( $9,35 \pm 2,42$ ) роки.

Критеріями виключення були: будь-яке клінічно значиме інше захворювання, лабораторні порушення чи інші обставини в анамнезі чи на момент огляду, які могли б вплинути на безпеку пацієнта під час участі у дослідженні, нездатність пацієнта слідувати процедурам дослідження, зловживання алкоголем чи наркотичними речовинами в анамнезі чи на момент огляду.

На візиті 1 у всіх пацієнтів перевірялась первинна медична документація, збирались клініко-анамнестичні дані для визначення частки курців та стажу куріння, клінічної групи ХОЗЛ, загальної кількості загострень, загострень, що вимагали госпіталізації, а також таких, що вимагали амбулаторного лікування, дані щодо використання антибіотиків (АБ), глюкокортикостероїдів (ГКС) та метилксантинів. У всіх пацієнтів забиралась кров для оцінки поліморфізму гена ADRB2. Всі пацієнти отримували рекомендації відповідно до рекомендацій GOLD, що включало комбінацію бета-2 агоністів тривалої дії (БАТД) та антихолінергічних препаратів тривалої дії (АХТД), які довели свою високу ефективність у реальній клінічній практиці [1, 3, 5]. На всіх візитах дослідження проводились заходи із забезпечення прихильності пацієнтів до лікування [17].

На візиті 2 через 4-6 тижнів після початку дослідження проводився проміжний контроль стану пацієнту, перевірялась правильність використання інгалятора.

Візит 3 проводився через 1 рік після візиту 1. На візиті 3 збирались дані щодо кількості загострень, загострень, що вимагали госпіталізації, а також таких, що вимагали амбулаторного лікування, дані щодо використання АБ, ГКС та метилксантинів.

Відповідно до отриманих даних всі пацієнти поділялись на 3 групи: C79C/G46G (Гаплотип 1) — 23 пацієнти (23 %), C79G/A46G (Гаплотип 2) — 26 пацієнтів (26 %), G79G/A46A (Гаплотип 3) — 26 пацієнтів (26 %). Решта гаплотипів у обстежених були представлені у невеликій кількості та не були включені до аналізу.

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилась за допомогою пакету статистичних програм SPSS для Windows версія 26,0. Описова статистика була визначена для кожної інтервальної змінної та представлена у вигляді середнього значення (mean)  $\pm$  статистична похибка (SD).

Використовували тест Колмогорова-Смірнова для оцінки нормального розподілу даних у вибірці.

Тест Манна-Вітні та Т-тест для незалежних вибірок використовувався для порівняння числових змінних у двох незалежних вибірках пацієнтів при ненормальному та нормальному розподілі даних відповідно.

Тест Вілсона використовувався для порівняння двох залежних вибірок при ненормальному розподілі даних, а

t-тест для парних вибірок використовувався для порівняння двох залежних вибірок із нормальним розподілом даних.

Порівняння трьох і більше незалежних змінних здійснювалось за допомогою тесту Краскела-Волліса в рамках аналізу one-way ANOVA.

Кореляційні зв'язки між змінними за умови ненормального розподілу даних та/або ординальних змінних оцінювались за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмана, у випадку нормального розподілу даних нами використовувався коефіцієнт кореляції Пірсона.

Біноміальний логістичний регресивний аналіз із методом включення Enter використовувався з метою виявлення предикторів для залежних змінних, що лежать на дихотомічній шкалі. Лінійний регресивний аналіз із методом включення Stepwise використовувався для виявлення предикторів залежних змінних, що лежать на безперервній шкалі. У регресивну модель включали лише ті можливі предиктори, які мали слабкі, сильні або помірної сили позитивні і негативні кореляційні зв'язки із залежною змінною, тобто мали коефіцієнт кореляції Спірмана чи Пірсона  $\geq 0,2$ . Результати регресивного аналізу представлені у вигляді odds ratio [OR], 95 % С. Рівень  $p < 0,05$  розглядався як статистично значимий.

### Результати

У групі Гаплотип 1 було 12 (52,2 %) чоловіків та 11 (47,8 %) жінок, у групі Гаплотип 2 — 19 (73,1 %) чоловіків та 10 (25,6 %) жінок, у групі Гаплотип 3 — 16 (61,5 %) чоловіків та 7 (26,9 %) жінок, що при проведенні порівняння груп методом хі-квадрат статистично не відрізнялись ( $p = 0,537$ ). Групи також не відрізнялись за часткою курців, що у групі Гаплотип 1 становило 16 (69,6 %) чоловік, у групі Гаплотип 2 — 18 (69,2 %), у групі Гаплотип 3 — 16 (61,5 %) чоловік ( $p = 0,79$ ) (табл. 1).

Таблиця 1. Розподіл за статтю та статусом куріння у групах із різними гаплотипами

Група	Гаплотип 1 (n = 23)		Гаплотип 2 (n = 26)		Гаплотип 3 (n = 26)		P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Чоловіки	12	52,2	19	73,1	16	61,5	0,537
Жінки	11	47,8	7	26,9	10	28,5	0,537
Курці	16	69,6	18	69,2	16	61,5	0,790

У таблиці 2 наведені частки пацієнтів різних клінічних груп ХОЗЛ відповідно до класифікації GOLD у досліджуваних групах.

При використанні однофакторного дисперсійного аналізу досліджувані групи не відрізнялись за віком ( $p = 0,413$ ), тривалістю перебігу ХОЗЛ ( $p = 0,737$ ) та кількістю пачко-років куріння ( $p = 0,685$ ). При порівнянні кількості загострень за рік до включення у дослідження пацієнти із різними генотипами не відрізнялись ані за кількістю загострень ( $p = 0,087$ ), що складала (2,13  $\pm$

**Таблиця 2. Поширеність різних клінічних груп ХОЗЛ у пацієнтів із різними гаплотипами**

Група дослідження	Клінічна група ХОЗЛ					
	В		С		D	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гаплотип 1 (n = 23)	5	21,7	14	60,9	4	17,4
Гаплотип 2 (n = 26)	3	11,5	8	30,8	15	57,7
Гаплотип 3 (n = 26)	3	11,5	13	50,0	10	38,5
$\chi^2$	8,722					
*r (Спірмена)	0,171					
p	p = 0,068					

0,21) у групі Гаплотип 1, ( $2,77 \pm 0,28$ ) у групі Гаплотип 2 та ( $2,96 \pm 0,27$ ) у групі Гаплотип 3; ані за кількістю госпіталізацій ( $p = 0,077$ ), що складала ( $0,83 \pm 0,19$ ) у групі Гаплотип 1, ( $1,54 \pm 0,22$ ) у групі Гаплотип 2 та ( $1,31 \pm 0,23$ ) у групі Гаплотип 3; та за кількістю загострень, які лікувалися амбулаторно ( $p = 0,056$ ), що складала ( $1,30 \pm 0,15$ ) у групі Гаплотип 1, ( $1,27 \pm 0,2$ ) у групі Гаплотип 2 та ( $1,65 \pm 0,12$ ) у групі Гаплотип 3. Проте на рівні тенденції можемо спостерігати меншу кількість загострень у пацієнтів із гаплотипом 1 в порівнянні із пацієнтами двох інших гаплотипів.

Після проведеного лікування групи також не відрізнялись за кількістю загострень ( $p = 0,242$ ), що складала ( $1,35 \pm 0,18$ ) у групі Гаплотип 1, ( $1,46 \pm 0,15$ ) у групі Гаплотип 2 та ( $1,85 \pm 0,21$ ) у групі Гаплотип 3; за кількістю госпіталізацій, що складала ( $0,30 \pm 0,12$ ) у групі Гаплотип 1, ( $0,38 \pm 0,13$ ) у групі Гаплотип 2 та ( $0,54 \pm 0,14$ ) у групі Гаплотип 3; та за кількістю загострень, що лікувалися амбулаторно, що складала ( $1,09 \pm 0,17$ ) у групі Гаплотип 1, ( $1,08 \pm 0,15$ ) у групі Гаплотип 2 та ( $1,31 \pm 0,18$ ) у групі Гаплотип 3 (табл. 3).

При проведенні кореляційного аналізу виявлявся слабкий негативний кореляційний зв'язок Гаплотипу 1 із кількістю загострень ( $r = -0,245$ ,  $p = 0,032$ ) та госпіталізацій ( $r = -0,248$ ,  $p = 0,032$ ), а Гаплотип 3 мав слабкий а позитивний кореляційний зв'язок із кількістю амбулаторних загострень ( $r = 0,263$ ,  $p = 0,023$ ).

Тобто можемо стверджувати, що на рівні тенденцій пацієнти із Гаплотипом 1, тобто обома дикими варіанта-

ми алеля мали меншу кількість загострень в порівнянні із поліморфним (Гаплотип 2) та мутантним (Гаплотип 3) алелем.

Після проведеного лікування у пацієнтів із Гаплотипом 1 спостерігалось статистично значиме зменшення кількості загострень з ( $2,13 \pm 0,21$ ) до ( $1,35 \pm 0,18$ ), тобто на 0,78 ( $p = 0,001$ ), кількості госпіталізацій з ( $0,83 \pm 0,19$ ) до ( $0,30 \pm 0,12$ ), тобто на 0,53 ( $p = 0,01$ ).

У пацієнтів із Гаплотипом 2 спостерігалось статистично значиме зменшення кількості загострень з ( $2,77 \pm 0,28$ ) до ( $1,46 \pm 0,15$ ), тобто на 1,31 ( $p < 0,001$ ), кількості госпіталізацій з ( $1,54 \pm 0,22$ ) до ( $0,38 \pm 0,13$ ), тобто на 1,16 ( $p < 0,001$ ).

У пацієнтів із Гаплотипом 3 спостерігалось статистично значиме зменшення кількості загострень з ( $2,96 \pm 0,27$ ) до ( $1,85 \pm 0,21$ ), тобто на 1,11 ( $p < 0,001$ ), кількості госпіталізацій з ( $1,31 \pm 0,23$ ) до ( $0,54 \pm 0,14$ ), тобто на 0,77 ( $p = 0,006$ ), кількості амбулаторних загострень з ( $1,65 \pm 0,12$ ) до ( $1,31 \pm 0,18$ ), тобто на 0,34 ( $p = 0,02$ ). Можемо стверджувати, що всі групи добре відповіли на призначене лікування.

При порівнянні частки пацієнтів, що вимагали лікування антибіотиками спостерігалась статистично значима різниця між досліджуваними групами ( $\chi^2 = 9,085$ ;  $p = 0,011$ ). Так, у групі Гаплотип 1 лікування антибіотиками вимагало 17 (73,9 %) пацієнтів, у групі Гаплотип 2 — 26 (100 %), у групі Гаплотип 3 — 24 (94,7 %) осіб. При проведенні кореляційного аналізу визначався слабкої сили негативний кореляційний зв'язок між гаплотипом 1 та необхідністю призначення антибіотиків ( $r = -0,288$ ,  $p = 0,012$ ).

Лікування глюкокортикостероїдами (ГКС) у групі Gln27Gln вимагало 16 (45,7 %) пацієнтів, у групі Gln27Glu — 26 (66,7 %), у групі Glu27Glu — 14 (53,8 %), але дана різниця не була статистично значимою ( $\chi^2 = 3,353$ ;  $p = 0,363$ ).

Лікування метилксантинами вимагало 14 (40 %) пацієнтів у групі Гаплотип 1, 10 (43,5 %) у групі Гаплотип 2 та 18 (64,1 %) у групі Гаплотип 3, але різниця між групами була статистично незначимою ( $\chi^2 = 3,360$ ;  $p = 0,186$ ) (табл. 4).

**Таблиця 3. Клінічні параметри у пацієнтів із різними гаплотипами гена ADRB2**

Група	Гаплотип 1 (n = 23)	Гаплотип 2 (n = 26)	Гаплотип 3 (n = 26)	p
Параметр				
Вік, роки	63,7 $\pm$ 2,18	64,08 $\pm$ 2,11	67,04 $\pm$ 1,76	0,413
Тривалість ХОЗЛ, роки	12,00 $\pm$ 2,77	9,81 $\pm$ 1,03	9,77 $\pm$ 1,1	0,737
Кількість пачко-років	25,35 $\pm$ 5,57	24,27 $\pm$ 4,46	20,85 $\pm$ 5,02	0,685
Загострення 1 рік, n	2,13 $\pm$ 0,21	2,77 $\pm$ 0,28	2,96 $\pm$ 0,27	0,087
Госпіталізації 1 рік, n	0,83 $\pm$ 0,19	1,54 $\pm$ 0,22	1,31 $\pm$ 0,23	0,077
Амбулаторні 1 рік, n	1,30 $\pm$ 0,15	1,27 $\pm$ 0,2	1,65 $\pm$ 0,12	0,056
Загострення 2 рік, n	1,35 $\pm$ 0,18	1,46 $\pm$ 0,15	1,85 $\pm$ 0,21	0,242
Госпіталізації 2 рік, n	0,30 $\pm$ 0,12	0,38 $\pm$ 0,13	0,54 $\pm$ 0,14	0,431
Амбулаторні 2 рік, n	1,09 $\pm$ 0,17	1,08 $\pm$ 0,15	1,31 $\pm$ 0,18	0,655

**Таблиця 4. Частка пацієнтів, що вимагала лікування лікарськими засобами у досліджуваних групах за рік до участі у дослідженні**

Група дослідження	Потреба в лікарських засобах					
	Антибіотики		ГКС		Метилксантини	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Група 1 (n = 23)	17	73,9	10	43,5	8	34,8
Група 2 (n = 26)	26	100	18	64,1	13	48,7
Група 3 (n = 26)	24	94,7	14	55,3	9	34,2
$\chi^2$	9,085		3,360		1,658	
*r (Спірмена)	0,227		0,074		-0,009	
p	p=0,011		p=0,186		p=0,436	



Середня кількість курсів АБ у групі Гаплотип 1 складала ( $1,09 \pm 0,2$ ), у групі Гаплотип 2 — ( $1,69 \pm 0,18$ ), у групі Гаплотип 3 — ( $2,00 \pm 0,22$ ), а дана різниця була статистично значимою ( $p = 0,005$ ). Також виявлялась статистично значима різниця у тривалості лікування АБ, яка складала ( $8,61 \pm 1,55$ ) днів у групі Гаплотип 1, ( $12,88 \pm 1,62$ ) днів у групі Гаплотип 2 та ( $14,42 \pm 1,68$ ) днів у групі Гаплотип 3 ( $p = 0,036$ ).

При проведенні кореляційного аналізу визначався слабкої сили негативний кореляційний зв'язок між гаплотипом 1 та кількістю курсів АБ ( $r = -0,352$ ,  $p = 0,002$ ) та тривалістю лікування ними ( $r = -0,284$ ,  $p = 0,013$ ). Гаплотип 3 мав слабкої сили позитивний кореляційний зв'язок із кількістю курсів АБ ( $r = 0,285$ ,  $p = 0,013$ ).

При проведенні регресійного аналізу визначалось, що гаплотип 1 був пов'язаний із меншою кількістю курсів АБ [OR: -0,605; 95 % ДВ: -1,173 — -0,037;  $p = 0,037$ ] та на рівні тенденції із меншою на 4,3 дні тривалістю лікування АБ [OR: -4,276; 95 % ДВ: -8,912 — 0,360;  $p = 0,07$ ].

При порівнянні груп не спостерігалось статистично значимої різниці у кількості курсів ГКС, що складало ( $0,83 \pm 0,32$ ) у групі Гаплотип 1, ( $1,00 \pm 0,18$ ) у групі Гаплотип 2 та ( $0,77 \pm 0,16$ ) у групі Гаплотип 3 ( $p = 0,326$ ); а також кількості курсів метилксантинів, що складало ( $0,57 \pm 0,23$ ) у групі Гаплотип 1, ( $0,85 \pm 0,21$ )

у групі Гаплотип 2 та ( $0,46 \pm 0,14$ ) у групі Гаплотип 3 ( $p = 0,295$ ). Не спостерігалось різниці і у тривалості лікування ГКС, яка складала ( $2,96 \pm 0,82$ ) днів у групі Гаплотип 1, ( $5,50 \pm 1,17$ ) днів у групі Гаплотип 2 та ( $4,00 \pm 0,86$ ) днів у групі Гаплотип 3 ( $p = 0,253$ ); а також тривалості лікування метилксантинами, яка складала ( $3,30 \pm 1,27$ ) днів у групі Гаплотип 1, ( $4,46 \pm 1,13$ ) днів у групі Гаплотип 2 та ( $2,50 \pm 0,74$ ) у групі Гаплотип 3 ( $p = 0,394$ ).

При проведенні регресійного аналізу гаплотип 1 на рівні тенденції асоціювався із меншою на 2,5 дні тривалістю лікування ГКС [OR: -2,543; 95 % ДВ: -5,329 — 0,242;  $p = 0,073$ ].

### Висновки

1. Загалом серед пацієнтів з ХОЗЛ дикий гаплотип C79C/G46G мають 23 пацієнти (23 %), поліморфний C79G/A46G — 24 пацієнти (24 %), мутантний G79G/A46A — 26 пацієнтів (26 %).

2. Пацієнти групи 1 мають тенденцію до меншої кількості загострень ( $2,13 \pm 0,21$ ) в порівнянні з групою 2 ( $2,77 \pm 0,28$ ) та групою 3 ( $2,96 \pm 0,27$ ); меншої кількості госпіталізацій ( $0,83 \pm 0,19$ ) в порівнянні із групою 2 ( $1,54 \pm 0,22$ ) та групою 3 ( $1,31 \pm 0,23$ ).

3. Частка пацієнтів, що потребувала лікування антибіотиками, у групі 1 (73,9 %) є нижчою в порівнянні із групою 2 (100,0 %) та групою 3 (94,7 %). У цієї групи осіб також є меншою кількістю курсів антибіотиків ( $1,09 \pm 0,2$ ) в порівнянні з групою 2 ( $1,69 \pm 0,18$ ) та групою 3 ( $2,00 \pm 0,22$ ); тривалість лікування антибіотиками ( $8,61 \pm 1,55$ ) днів в порівнянні із ( $12,88 \pm 1,62$ ) днів у групі 2 та ( $14,42 \pm 1,68$ ) днів у групі 3. При проведенні регресійного аналізу на рівні тенденції виявляється, що Гаплотип 3 пов'язаний із більшою на 0,42 кількістю курсів антибіотиків [OR: 0,423; 95 % ДВ: -0,007 — 0,854;  $p = 0,054$ ] та тривалістю лікування антибіотиками на 2,9 дні [OR: 2,962; 95 % ДВ: -0,41 — 6,333;  $p = 0,084$ ].

**Таблиця 5. Використання лікарських засобів у пацієнтів із різними гаплотипами гена ADRB2 за рік до участі у дослідженні**

Параметр	Група 1	Група 2	Група 3	p
Курсів АБ, n	$1,09 \pm 0,2$	$1,69 \pm 0,18$	$2,00 \pm 0,22$	0,005
Тривалість АБ, дні	$8,61 \pm 1,55$	$12,88 \pm 1,62$	$14,42 \pm 1,68$	0,036
Курсів ГКС, n	$0,83 \pm 0,32$	$1,00 \pm 0,18$	$0,77 \pm 0,16$	0,326
Тривалість ГКС, дні	$2,96 \pm 0,82$	$5,50 \pm 1,17$	$4,00 \pm 0,86$	0,253
Курсів ксантинів, n	$0,57 \pm 0,23$	$0,85 \pm 0,21$	$0,46 \pm 0,14$	0,295
Тривалість ксантинів, дні	$3,30 \pm 1,27$	$4,46 \pm 1,13$	$2,50 \pm 0,74$	0,394

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА C79G (RS1072714) И A46G (RS1042713) ГЕНА ADRB2 НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ХОЗЛ

**К. Д. Дмитриев, Ю. М. Мостовой, Н. С. Слепченко**

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Винница, Украина

**Резюме.** Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является распространенным заболеванием, которое возможно предупредить и лечить. Значительное влияние на развитие ХОЗЛ имеют генетические факторы.

**Целью нашего исследования** было изучить распространение полиморфизмов гена ADRB2 среди пациентов с ХОЗЛ, определение его связи с возникновением ХОЗЛ и его клиническим течением.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 100 пациентов с диагнозом ХОЗЛ. На визитах у всех пациентов проверялась первичная медицинская документация, собирались клинико-анамнестические данные. У всех пациентов забирались кровь для оценки полиморфизма гена ADRB2. Все пациенты получали рекомендации в соответствии с GOLD, что включало комбинацию бета-2 агонистов длительного действия (БАДА) и антихолинергических препаратов длительного действия (АХДА). В соответствии с полученными данными все пациенты разделились на 3 группы C79C/G46G (Гаплотип 1) — 23 пациента (23 %), C79G/A46G (Гаплотип 2) — 26 пациента (26 %), G79G/A46A (Гаплотип 3) — 26 пациентов (26 %).

**Результаты.** При проведении корреляционного анализа определялась слабая негативная связь Гаплотипа 1 с количеством обострений ( $r = -0,245$ ,  $p = 0,032$ ) и госпитализаций ( $r = -0,248$ ,  $p = 0,032$ ), а Гаплотип 3 имел слабую корреляционную связь с количеством амбулаторных обострений ( $r = 0,263$ ,  $p = 0,023$ ). Среднее количество курсов антибиотиков (АБ) в группе 1 составляла ( $1,09 \pm 0,2$ ), в группе 2 — ( $1,69 \pm 0,18$ ), в группе 3 — ( $2,00 \pm 0,22$ ), данная разница была статистически значимой ( $p = 0,005$ ). Также определялась статистически значимая разница в длительности лечения АБ, которая составляла ( $8,61 \pm 1,55$ ) дней в группе 1, ( $12,88 \pm 1,62$ ) дней в группе 2 и ( $14,42 \pm 1,68$ ) дней в группе 3 ( $p = 0,036$ ).

**Выводы.** Полиморфизм гена ADRB2 влияет на клиническое течение ХОЗЛ, что проявляется в разной необходимости назначения АБ в группах исследования, а также наличие тенденций в количестве обострений и частоте использовании глюкокортикостероидов.

**Ключевые слова:** ХОЗЛ, ген ADRB2, обострения, антибиотики.

## INFLUENCE OF C79G (RS1072714) AND A46G (RS1042713) POLYMORPHISM OF ADRB2 GENE ON CLINICAL COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

K. D. Dmytriiev, Yu. M. Mostovoy, N. S. Slepchenko

Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsia, Ukraine

**Abstract.** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a prevalent disease, that can be prevented and treated. Genetic factors play an important role in the COPD development.

**The aim** of our study was to found ADRB2 gene polymorphism prevalence among patients with COPD, and assessment of its relation with the COPD development and clinical course.

**Materials and methods.** 100 patients with COPD were included into the study. Source documentation, clinical and historical data were collected during study visits. Blood samples for ADRB2 gene testing were taken in all patients. All patients were treated according to GOLD guidelines, which included a combination of long-acting beta-2 agonists and long-acting anticholinergic drugs. According to the genetic analysis all patients were divided into 3 groups C79C/G46G (Haplotype 1) — 23 patients (23 %), C79G/A46G (Haplotype 2) — 26 patients (26 %), G79G/A46A (Haplotype 3) — 26 patients (26 %).

**Results.** In correlation analysis there was a weak negative correlation between Haplotype 1 and total amount of exacerbations ( $r = -0.245$ ,  $p = 0.032$ ) and hospitalizations ( $r = -0.248$ ,  $p = 0.032$ ), and haplotype 3 had weak positive correlation with the amount of out-patient exacerbations ( $r = 0.263$ ,  $p = 0.023$ ). An average amount of antibiotic courses in group 1 was ( $1.09 \pm 0.2$ ), in group 2 — ( $1.69 \pm 0.18$ ), in group 3 — ( $2.00 \pm 0.22$ ), this difference was statistically significant ( $p = 0.005$ ). There also was a significant difference in the duration of antibiotic treatment, which was ( $8.61 \pm 1.55$ ) in group 1, ( $12.88 \pm 1.62$ ) days in group 2 and ( $14.42 \pm 1.68$ ) days in group 3 ( $p = 0.036$ ).

**Conclusions.** ADRB2 gene polymorphism affects clinical course of COPD, which manifest in the different need in the administration of antibiotics in study groups, and also in the tendency towards different amount of exacerbations and rate of glucocorticoid use.

**Key words:** COPD, gene ADRB2, exacerbations, antibiotics.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Дмитрієв КД. Вплив лікування комбінацією тіотропію/олодатеолу на показники якості життя у пацієнтів з ХОЗЛ. Астма та алергія. 2021;3:36–42. doi: 10.31655/2307-3373-2021-3-36-42.
2. Мостовой ЮМ, Слєпченко НС, Дмитрієв КД. Вплив генетичних факторів на розвиток та перебіг хронічного обструктивного захворювання легень. Укр пульмонологічний журнал. 2018;3:52–58. Doi: 10.31215/2306-4927-2018-101-3-52-58.
3. Мостовой ЮМ, Дмитрієв КД, Слєпченко НС. Вплив базисної комбінованої бронхолітичної терапії на перебіг ХОЗЛ: результати міжнародних досліджень та регіонального субаналізу. Укр пульмонологічний журнал. 2020;4:27–29. Doi: 10.31215/2306-4927-2020-110-4-27-29.
4. Мостовой ЮМ, Дмитрієв КД, Слєпченко НС. Клініко-функціональна оцінка перебігу ХОЗЛ у пацієнтів із різною зворотністю бронхіальної обструкції. Астма та алергія. 2020;4:25–30. Doi: 10.31655/2307-3373-2020-4-25-30.
5. Мостовой ЮМ, Дмитрієв КД, Слєпченко НС. Вплив комбінації тіотропію/олодатеолу на функцію зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ в реальній клінічній практиці. Укр пульмонологічний журнал. 2021;29(3):28–30. Doi: 10.31215/2306-4927-2021-29-3-28-30.
6. Дмитрієв КД, Мостовой ЮМ, Слєпченко НС, Сінчук НІ. Особливості перебігу ХОЗЛ у пацієнтів з різними алелями A46G (rs1042713) гена ADRB2. Укр пульмонологічний журнал. 2021;29(4):30–34. Doi: 10.31215/2306-4927-2021-29-4-30-34.
7. BOLD. Burden of Obstructive Lung Disease Initiative Webpage, published by Imperial College London. Available from: <https://www.boldstudy.org/> (last accessed 15.05.2022).
8. Dmytriiev K, Mostovoy Y, Slepchenko N, Dmytriiev D. Reversibility at pulmonary function tests: can it have implications in patients with COPD? Eur Respir J. 2021;58:PA3836. Doi: 10.1183/13993003.congress-2021.PA3836.
9. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;385(9963):117–71. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2).
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease

### REFERENCES

1. Dmytriiev KD. Vplyv likuvannya kombinatsiieiu tiotropiiu/olodaterolu na pokaznyky yakosti zhyttia u patsiientiv z KhOZL (Impact of the treatment with combination of tiotropium/olodaterol on the quality of life in patients with COPD). Asthma and allergy. 2021;3:36–42. doi: 10.31655/2307-3373-2021-3-36-42.
2. Mostovoy YuM, Slepchenko NS, Dmytriiev KD. Vplyv henetychnykh faktoriv na rozvytok ta perebih khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannya lehen (Influence of genetic factors on the development and course of chronic obstructive pulmonary disease). Ukr Pulmonol J. 2018;3:52–58. Doi: 10.31215/2306-4927-2018-101-3-52-58.
3. Mostovoy YuM, Dmytriiev KD, Slepchenko NS. Vplyv bazysnoi kombinovanoi bronkholitychnoi terapii na perebih KhOZL: rezultaty mizhnarodnykh doslidzhen ta rehionalnogo subanalizu (Influence of basic combined broncholytic therapy on the course of COPD: results of international research and regional subanalysis). Ukr Pulmonol J. 2020;4:27–29. Doi: 10.31215/2306-4927-2020-110-4-27-29.
4. Mostovoy YuM, Dmytriiev KD, Slepchenko NS. Kliniko-funktsionalna otsinka perebihu KhOZL u patsiientiv iz riznoiu zvorotnistiu bronkhalnoi obstruktsii (Clinico-functional assessment of COPD course in patient with different reversibility of bronchial obstruction). Asthma and allergy. 2020;4:25–30. Doi: 10.31655/2307-3373-2020-4-25-30.
5. Mostovoy YM, Dmytriiev KD, Slepchenko NS. Vplyv kombinatsii tiotropiiu/olodaterolu na funksiuiu zovnishnoho dykhannia u khvorykh na KhOZL v realnii klinichnii praktitsii (Effect of combination of tiotropium/olodaterol on pulmonary function in patients with COPD in the real clinical practice). Ukr Pulmonol J. 2021;29(3):28–30. Doi: 10.31215/2306-4927-2021-29-3-28-30.
6. Dmytriiev KD, Mostovoi YuM, Slepchenko NS, Sinchuk NI. Osoblyvosti perebihu KhOZL u patsiientiv z riznymy aleliamy A46G (rs1042713) hena ADRB2 (Peculiarities of the course of COPD in patients with different a46g (rs1042713) alleles of adrb2 gene). Ukr Pulmonol J. 2021;29(4):30–34. Doi: 10.31215/2306-4927-2021-29-4-30-34.
7. BOLD. Burden of Obstructive Lung Disease Initiative Webpage, published by Imperial College London. Available from: <https://www.boldstudy.org/> (last accessed 15.05.2022).
8. Dmytriiev K, Mostovoy Y, Slepchenko N, Dmytriiev D. Reversibility at pulmonary function tests: can it have implications in patients with COPD? Eur Respir J. 2021;58:PA3836. Doi: 10.1183/13993003.congress-2021.PA3836.

- (Online). Available from: [https://www.goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19\\_WMV.pdf](https://www.goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf) (last accessed 15.05.2022).
11. Hizawa N, Makita H, Nasuhara Y, 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.
  12. Karimi L, Lahousse L, Ghanbari M, et al.  $\beta$ 2-Adrenergic Receptor (ADRB2) Gene Polymorphisms and Risk of COPD Exacerbations: The Rotterdam Study. *J Clin Med*. 2019;8(11):1835. doi: 10.3390/jcm8111835.
  13. Kim WJ, Oh YM, Sung J, 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.
  14. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011;139(4):752–63. DOI: 10.1378/chest.10-1253.
  15. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27(2):297–412. DOI: 10.1183/09031936.06.00025805.
  16. Mostovoy Y, Dmytriiev K, Slepchenko N. Features of the COPD course in patients with different alleles of C79G (rs1072714) of ADRB2 gene. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2021;42:39–43. DOI: <https://doi.org/10.31393/bba42-2021-07>.
  17. Sidorov A, Mostovoy Y, Slepchenko N, Dmytriiev K, Dobrovanov O. Optimisation of adherence to COPD treatment: what results can be achieved? *Lekarsky Obzor*. 2021;70(4):156–160.
  18. Silverman EK. Genetics of COPD. *Annu Rev Physiol*. 2020;82:413–431. doi: 10.1146/annurev-physiol-021317-121224.
  19. Stupnyska G, Gorovenko N, Podolska S, et al. Association of the ADRB2 gene polymorphic variant C79G (rs1072714) with the course of chronic obstructive pulmonary disease in obese and non-obese patients. *CBU International Conference Proceedings*. 2018;6:960–965. DOI: <https://doi.org/10.12955/cbup.v6.1278>.
  20. Vacca G, Schwabe K, Dück R, Hlawka HP, Westphal A, Pabst S, Grohé C, Gillissen A. Polymorphisms of the beta2 adrenoreceptor gene in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2009;3(1):3–10. doi: 10.1177/1753465809102553.
  9. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–71. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2).
  10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Online). Available from: [https://www.goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19\\_WMV.pdf](https://www.goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf) (last accessed 15.05.2022).
  11. Hizawa N, Makita H, Nasuhara Y, 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.
  12. Karimi L, Lahousse L, Ghanbari M, et al.  $\beta$ 2-Adrenergic Receptor (ADRB2) Gene Polymorphisms and Risk of COPD Exacerbations: The Rotterdam Study. *J Clin Med*. 2019;8(11):1835. doi: 10.3390/jcm8111835.
  13. Kim WJ, Oh YM, Sung J, 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.
  14. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011;139(4):752–63. DOI: 10.1378/chest.10-1253.
  15. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27(2):297–412. DOI: 10.1183/09031936.06.00025805.
  16. Mostovoy Y, Dmytriiev K, Slepchenko N. Features of the COPD course in patients with different alleles of C79G (rs1072714) of ADRB2 gene. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2021;42:39–43. DOI: <https://doi.org/10.31393/bba42-2021-07>.
  17. Sidorov A, Mostovoy Y, Slepchenko N, Dmytriiev K, Dobrovanov O. Optimisation of adherence to COPD treatment: what results can be achieved? *Lekarsky Obzor*. 2021;70(4):156–160.
  18. Silverman EK. Genetics of COPD. *Annu Rev Physiol*. 2020;82:413–431. doi: 10.1146/annurev-physiol-021317-121224.
  19. Stupnyska G, Gorovenko N, Podolska S, et al. Association of the ADRB2 gene polymorphic variant C79G (rs1072714) with the course of chronic obstructive pulmonary disease in obese and non-obese patients. *CBU International Conference Proceedings*. 2018;6:960–965. DOI: <https://doi.org/10.12955/cbup.v6.1278>.
  20. Vacca G, Schwabe K, Dück R, Hlawka HP, Westphal A, Pabst S, Grohé C, Gillissen A. Polymorphisms of the beta2 adrenoreceptor gene in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2009;3(1):3–10. doi: 10.1177/1753465809102553.

## Відомості про авторів

## К. Д. Дмитрієв\*

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова  
Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини  
Аспірант  
Хмельницьке шосе, 96, 21029, Вінниця, Україна  
E-mail: kostya011993@gmail.com  
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2269-6291>

## Ю. М. Мостовой

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України  
Завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини  
Д. мед. н., професор  
Хмельницьке шосе, 96, 21029, Вінниця, Україна  
yura.mostovoy@gmail.com  
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7041-1230>

## Н. С. Слєпченко

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова  
Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини  
Кандидат медичних наук, доцент  
Хмельницьке шосе, 96, 21029, Вінниця, Україна  
nataliaslepchenko@gmail.com  
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-1656-0232>

## Information about authors

## K. D. Dmytriiev

Vinnitsia National Pirogov Memorial University  
Department of the Propedeutics of Internal Medicine  
PhD student  
str. Khmelnytske highway 96, 20129, Vinnitsia, Ukraine  
E-mail: kostya011993@gmail.com

## Yu. M. Mostovoy

Vinnitsia national medical university named after M. I. Pyrogov MOH of Ukraine  
Chief of internal diseases propaedeutics chair  
Doctor of medicine, professor  
str. Khmelnytske highway 96, 20129, Vinnitsia, Ukraine  
yura.mostovoy@gmail.com

## N. S. Slepchenko

Vinnitsia National Pirogov Memorial University  
Department of the Propedeutics of Internal Medicine  
PhD, Associate Professor  
str. Khmelnytske highway 96, 20129, Vinnitsia, Ukraine  
nataliaslepchenko@gmail.com

Надійшла до редакції / Received: 18.05.2022 р.

Прийнято до друку / Accepted: 27.05.2022 р.