https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-08

Токолитическая терапия гексопреналином у беременных с угрозой преждевременных родов: влияние на токолиз полиморфизма гена *ADRB2*

Г.Ф. Проклова[1],
Р.А. Чилова[1], доктор медицинских наук, доцент,
Е.А. Сокова[1, 2], кандидат медицинских наук, доцент,
Р.Е. Казаков[2], кандидат биологических наук,
Э.В. Жукова[1], кандидат медицинских наук,
К.О. Акопов[3]
[1]Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
[2]Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва
[3]Городская клиническая больница им. С.С. Юдина, филиал Женская консультация №3, Москва
E-mail: rtchilova@gmail.com

Преждевременные роды (ПР) являются основной причиной смертности и заболеваемости новорожденных без врожденных аномалий развития или хромосомных аберраций.

Цель: *оценить значение полиморфизма гена ADRB2 в прогнозировании эффективности и безопасности токолитической фармакотерапии β_2-адреностимуляторами у беременных с угрозой ПР.*

Материал и методы. *В исследовании участвовали 120 пациенток: 60 беременных с угрозой ПР, которым по показаниям назначалась токолитическая терапия гексопреналином; 60 – без угрозы ПР. У всех участниц исследования определяли полиморфизмы Gly16Arg и Gln27Glu гена ADRB2. Полученные данные сопоставлялись с показателями эффективности и безопасности терапии гексопреналином.*

Результаты. *У рожениц с нормально протекающей беременностью аллель 16Arg гена ADRB2 встречался в 1,54 раза чаще, чем у пациенток с угрозой ПР (при принятом уровне значимости результат недостоверен, но близок к нему – χ^2=3,8218; p=0,05059). У 65% пациенток с ПР терапия гексопреналином пролонгировала беременность до срока >37 нед. Эффективность гексопреналина ниже у носительниц генотипов, указывающих на высокую или низкую экспрессию β_2-адренорецепторов.*

Ключевые слова: акушерство и гинекология, преждевременные роды, гексопреналин, генотипирование, полиморфизмы однонуклеоидные, *ADRB2*.

Для цитирования: Проклова Г.Ф., Чилова Р.А., Сокова Е.А. и др. Токолитическая терапия гексопреналином у беременных с угрозой преждевременных родов: влияние на токолиз полиморфизма гена *ADRB2*. Врач. 2021; 32 (9): 42–44. https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-08

Преждевременные роды (ПР) являются основной причиной смертности и заболеваемости новорожденных без врожденных аномалий развития или хромосомных аберраций. ПР до настоящего времени остаются одной из наиболее сложных и социально значимых проблем в современном акушерстве [1]. В соответствии с последними статистическими данными, ПР составляют от 5 до 18% всех родов в мире [2]. Роды у человека представляют собой комплексный процесс, на который влияют многочисленные факторы, определяющие скорость родовой деятельности и исходы родоразрешения. Определенный интранатальный фенотип зависит от межиндивидуальных генетических различий, однако наличие ассоциаций генетических особенностей со скоростью родовой деятельности к настоящему моменту доказано только для единичных генов. В первую очередь это касается гена *ADRB2*, кодирующего β_2-адренорецепторы (β_2-АР), стимуляция которых в матке и шейке матки эндогенными и экзогенными агонистами вызывает расслабление гладкой мускулатуры [3, 4]. β_2-Агонист гексопреналин применяется в зависимости от ситуации в качестве средства, вызывающего острый, массивный либо длительный токолиз.

Одним из важных направлений фармакогенетики является поиск ассоциации полиморфизмов генов с показателями эффективности и безопасности лекарственных препаратов.

Впервые в Российской Федерации нами проведено исследование эффективности и безопасности токолитической фармакотерапии гексопреналином у беременных с ПР. Также в российской популяции у беременных с угрозой ПР впервые изучены частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров *Gly16Arg* и *Gln27Glu* гена *ADRB2* и оценена эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии гексопреналином с учетом различных генотипов по полиморфным маркерам *Gly16Arg* и *Gln27Glu* гена *ADRB2*.

Цель работы – оценить значение полиморфизма гена *ADRB2* в прогнозировании эффективности и безопасности токолитической фармакотерапии β_2-адреностимуляторами у беременных с угрозой ПР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 120 беременных: основная группа – 60 пациенток с угрозой ПР, которым в качестве средства длительного токолиза назначали гексопреналин внутривенно капельно; контрольная – 60 пациенток с нормально протекающей беременностью, родившие доношенных детей (37–41 нед). Все участницы подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SPSS Statistics 22. Использовали показатели описательной статистики, критерии Манна–Уитни и χ^2. Уровень значимости принят α=5%, что является общепринятым при медико-биологических исследованиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании изучаемые полиморфизмы *Gly16Arg* и *Gln27Glu* гена *ADRB2* наследовались в виде гаплотипов. В частности, у пациенток обеих групп во всех случаях генотипу *16GlyGly* соответствовал генотип *27GluGlu* (n=33), а генотипу *16ArgArg* – генотип *27GlnGln* (n=12). Соответственно, мы наблюдаем наследование 3 устойчивых гаплотипов: *16Arg + 27Gln, 16Gly + 27Gln* и *16Gly + 27Glu*, тогда как гаплотип *16Arg + 27Glu* в нашем исследовании отсутствует. В литературе этим гаплотипам присвоены обозначения: H_A *(16Arg + 27Gln)*, H_B *(16Gly + 27Gln)* и H_{C2} *(16Gly + 27Glu)*.

Проведен сравнительный клинический анализ 60 беременных с угрозой ПР, которым по показаниям назначалась токолитическая терапия гексопреналином, и 60 женщин без угрозы ПР. Для оценки безопасности токолитической терапии собирали информацию о нежелательных реакциях (НР), возникающих в группе беременных, получавших токолитическую терапию. Известно, что гексопреналин может способствовать развитию головной боли, головокружения, беспокойства. При его применении также возможны мышечный тремор, потливость, боль со стороны сердца, развитие тахикардии либо желудочковой экстрасистолии, понижение АД, прежде всего диастолического, ослабление перистальтики кишечника, гипергликемия, повышение активности печеночных трансаминаз, гипокалиемия, уменьшение диуреза, отеки. Такие же симптомы описаны и для случаев передозировки препарата, требующих введения неселективных β-адреноблокаторов.

Мы отметили 2 типа НР, наблюдавшиеся при применении гексопреналина: тахикардия – у 28 (46,7%) беременных, головная боль – у 5 (8,3%). Установлено, что частота развития тахикардии не зависит от дозы гексопреналина, вводимого внутривенно капельно 20 или 40 мг. Так, доля пациенток с тахикардией при различных дозировках токолитика оставалась неизменной. Головная боль наблюдалась у беременных, принимавших гексопреналин в дозе 40 мг. В таблице приведены показатели эффективности и безопасности применения гексопреналина по сравнению с показателями рожениц контрольной группы в зависимости от генотипа гена *ADRB2*.

Интерпретация результатов генотипирования проводилась исходя из информации о носительстве в европеоидной популяции 3 гаплотипов, различающихся по уровню экспрессии. Только в 3 случаях (в группе принимающих гексопреналин – 2, в контрольной группе – 1) масса новорожденного была <2500 г. У беременных, принимавших гексопреналин, ПР произошли в 35% случаев, пролонгировать беременность до срока >37 нед удалось в 65%; КС применили в 31%, из которых ⅓ пришлось на срок <37 нед.

Поскольку физиологический эффект может складываться из уровня экспрессии и уровня интернализации рецептора, различающихся в зависимости от гаплотипа, мы заведомо не ожидали линейного характера зависимостей. Приведенные в таблице данные

Показатели эффективности и безопасности применения гексопреналина в сравнении с показателями рожениц контрольной группы в зависимости от генотипа гена *ADRB2*

Indicators of the efficacy and safety of hexoprenaline compared with those in the parturient women in the control group according to the genotype of the *ADRB2* gene

Генотип *ADRB2*	Группа, n	КС	ПР	Масса новорожденного, г	Длина тела новорожденного, см	Шкала Апгар		НР
						1 мин	5 мин	
16Gly27Glu + 16Gly27Glu (низкая экспрессия) (I/I)	Основная – 19	12 (63%)	9 (47%)	3026±461	50,0±2,1	8 (7,5–8)	8 (8–9)	68% (тахикардия – 57%; головная боль – 11%)
	Контрольная – 14	–	–	3373±511	51,0±2,1	8 (7–8)	8 (7–9)	–
16Gly27Glu + 16Arg27Gln (промежуточная экспрессия) (I/II)	Основная – 17	3 (18%)	7 (41%)	3160±266	51,0±0,5	8 (7–8)	8 (8–8)	53% (тахикардия)
	Контрольная – 21	–	–	3174±315	50,0±1,4	8 (8–8)	9 (8–9)	–
16Arg27Gln + 16Arg27Gln (средняя экспрессия) (II/II)	Основная – 4	–	–	3300±100	51±1	8	8,5 (8–9)	50% (тахикардия)
	Контрольная – 8	1 (12,5%)	–	3570±212	52,0±1,6	8	9 (8–9)	–
16Gly27Glu + 16Gly27Gln (I/III)	Основная – 5	–	–	3260±49	53,0±0,5	8	8	40% (тахикардия)
	Контрольная – 3	–	–	3460±151	50,0±0,5	8	9 (8–9)	–
16Arg27Gln + 16Gly27Gln (II/III)	Основная – 6	–	–	3328±354	52,0±1,7	8	8	33% (головная боль)
	Контрольная – 11	–	–	3203±254	50,0±1,3	8 (7–8)	9 (8–9)	–
16Gly27Gln + 16Gly27Gln (высокая экспрессия) (III/III)	Основная – 9	4 (44%)	5 (56%)	2678±513	49,0±1,8	7 (6–7)	8 (7–8)	44% (тахикардия)
	Контрольная – 3	–	–	3483±618	53,0±3,7	8	9 (8–9)	–

Примечание. КС – кесарево сечение.

позволили выявить ряд тенденций, которые в дальнейшем будут проверены на более широкой выборке. Мы установили тенденцию, согласно которой терапия гексопреналином менее удачна у беременных с высокой и низкой экспрессией β_2-АР. В частности, к КС пришлось прибегнуть в 63% случаев при генотипе *16Gly27Glu* + *16Gly27Glu* (низкая экспрессия), в 44% – при генотипе *16Gly27Gln* + *16Gly27Gln* (высокая экспрессия), и только у 3 (9%) пациенток-носительниц 4 генотипов с различной промежуточной экспрессией.

Такой же зависимости подчинялись и другие показатели эффективности гексопреналина: наиболее низкие показатели шкалы Апгар, массы и длины тела были у детей, рожденных матерями-носительницами генотипов с предполагаемой высокой и низкой экспрессией. Такие наблюдения находятся в соответствии с гипотезой, согласно которой в настоящее время ген *ADRB2* подвержен балансирующему отбору или избирательной элиминации, при которой преимущество отдается гетерозиготным носителям.

НР на гексопреналин возникли у 53% беременных, принимавших данных препарат: у 47% – тахикардия, у 6% – головная боль. Частота возникновения НР была значительной для всех генотипов гена *ADRB2*, участие полиморфизма гена в этом процессе недостоверно.

На основе изложенного можно сделать следующие выводы:

- В ходе научной работы мы обнаружили, что у рожениц с нормально протекающей беременностью частота аллеля *16Arg* гена *ADRB2* в 1,54 раза выше, чем пациенток, принимавших гексопреналин в связи с угрозой ПР. Данный результат формально не является достоверным при принятом уровне значимости, но близок к нему (χ^2=3,8218; p=0,05059).
- Частота гомозиготного носительства *16Gly/Gly* гена *ADRB2* достоверно различается в группе беременных с угрозой ПР и контрольной группе (соответственно 55 и 33%; χ^2=5,9947; p=0,0499).
- У беременных, принимавших гексопреналин, ПР произошли в 35% случаев, в 65% удалось пролонгировать беременность до срока >37 нед. В данной группе КС применяли у 31% пациенток, из которых ⅓ пришлось на срок ранее 37 нед.
- Эффективность гексопреналина оказалась ниже у беременных с носительством генотипов, связанных с высокой либо низкой экспрессией β_2-АР. Данным пациенткам чаще выполнялось КС, также у них были наиболее низкими показатели массы и длины тела новорожденного.
- НР на гексопреналин возникали у 53% беременных: тахикардия – у 47%, головная боль – у 6%. Частота их возникновения не ассоциирована с полиморфизмом гена *ADRB2*. Исследование показало эффективность токолитической терапии гексапреналином у беременных с ПР.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

1. Серов В.Н., Тютюнник В.Л. Тактика лечения угрожающих преждевременных родов. *РМЖ*. 2008; 16 (19): 1252–5 [Serov V.N., Tyutyunnik V.L. Tactics for the treatment of threatened premature birth. *RMJ*. 2008; 16 (19): 1252–5 (in Russ.)].

2. Сурина М.Н., Чванова Е.А. Течение беременности и ее исходы у пациенток с дефицитом массы тела. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018; 3 (3): 65–70 [Surina M.N., Chvanova E.A. Pregnancy course and outcomes in women with low body mass index. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018; 3 (3): 65–70 (in Russ.)]. DOI: 10.23946/2500-0764-2018-3-3-65-70

3. Haas D.M., Quinney S.K., McCormick .CL. et al. A pilot study of the impact of genotype on nifedipine pharmacokinetics when used as a tocolytic. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25 (4): 419–23. DOI: 10.3109/14767058.2011.583700

4. Miller R.S., Smiley R.M., Daniel D. et al. Beta-2 adrenoceptor genotype and progress in term and late preterm active labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 205 (2): 137.e1–137.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.03.045

TOCOLYTIC THERAPY WITH HEXOPRENALINE IN PREGNANT WOMEN AT RISK FOR PREMATURE BIRTH. THE IMPACT OF ADRB2 GENE POLYMORPHISM ON TOCOLYSIS

G. Proklova[1]*; Associate Professor* ***R. Chilova***[1]*, MD; Associate Professor* ***E. Sokova***[1, 2]*, Candidate of Medical Sciences;* ***R. Kazakov***[2]*, Candidate of Biological Sciences;* ***E. Zhukova***[1]*, Candidate of Medical Sciences;* ***K. Akopov***[3]

[1]*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia*

[2]*Research Center for Examination of Medical Products, Ministry of Health of Russia, Moscow*

[3]*S.S. Yudin City Clinical Hospital, Branch, Female Counseling Center Three, Moscow*

Premature birth (PB) is the main cause of mortality and morbidity in newborns without congenital malformations or chromosomal aberrations.

Objective: *to evaluate the significance of the ADRB2 gene polymorphism in predicting the efficiency and safety of tocolytic pharmacotherapy with β_2-adrenostimulants in pregnant women with PB.*

Subjects and methods. *The investigation involved 120 pregnant women, including 60 women at risk for PB who received tocolytic therapy with hexoprenaline as indicated; and 60 ones at no risk for PB. The Gly16Arg and Gln27Glu polymorphisms in the ADRB2 gene were determined in all the study participants. The findings were compared with the indicators of the efficiency and safety of hexoprenaline therapy.*

Results. *The 16Arg allele of the ADRB2 gene was 1.54 times more common in parturients with a normal pregnancy than in patients at risk for PB (the result was insignificant at the accepted significance level, but close to it: χ^2=3.8218; p=0.05059). Hexoprenaline therapy prolonged pregnancy to a period of >37 weeks in 65% of the patients with PB. The efficacy of hexoprenaline was lower in the carriers of the genotypes indicating the high or low expression of β_2-adrenoreceptors.*

Key words: *obstetrics and gynecology, premature birth, hexoprenaline, genotyping, single nucleotide polymorphisms, ADRB2.*

For citation: *Proklova G., Chilova R., Sokova E. et al. Tocolytic therapy with hexoprenaline in pregnant women at risk for premature birth. The impact of ADRB2 gene polymorphism on tocolysis. Vrach. 2021; 32 (9): 42 – 44. https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-08*

Об авторах/About the authors: *Proklova G.F. ORCID: 0000-0003-3382-026X; Chilova R.A. ORCID: 0000-0001-6331-3109; Sokova E.A. ORCID: 0000-0002-6389-2099; Zhukova E.V. ORCID: 0000-0003-3949-7109; Akopov K.O. ORCID: 0000-0002-3268-481x*