

В. К. Колеснева, А. В. Молчанова

Научный руководитель: д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Е. И. Михайлова

*Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь*

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ОТВЕТ НА ПРИЕМ ПРОПРАНОЛОЛА У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Введение

Цирроз печени (ЦП) – это хроническое заболевание, характеризующееся прогрессирующим повреждением печеночной ткани, что приводит к изменению ее структуры и функции. В процессе заболевания нормальная паренхима печени заменяется фиброзной тканью, что приводит к образованию узлов регенерации и нарушению кровоснабжения органа. В патогенезе цирроза печени принимают участие такие механизмы, как повреждение гепатоцитов, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, фиброз за счет активации звездчатых клеток печени, неоангиогенез с нарушением архитектуры сосудов печени, а также формирование портальной гипертензии (ПГ) и коллатерального кровообращения [1]. Одним из наиболее опасных осложнений синдрома портальной гипертензии является кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) [2]. В качестве первичной и вторичной профилактики кровотечений из ВРВП портального генеза на протяжении длительного времени используются неселективные бета-блокаторы (НСББ), например, пропранолол. Он обладает способностью снижать градиент печеночного венозного давления. С одной стороны, этому способствует блокада β_1 -адренорецепторов, снижения сердечного выброса. С другой стороны, блокада β_2 -адренорецепторов (β_2 -АР) уменьшает портальный кровоток за счет спланхической вазоконстрикции и снижении портального кровотока в конечном итоге [3]. В свою очередь, имеются указания о роли полиморфизмов гена β_2 -АР в терапии портальной гипертензии. Так, несколько исследований, проведенных на здоровых добровольцах, выявили, что носители гомозиготы Gly16-Glu/Gln27 демонстрируют усиленный вазодилататорный ответ, тогда как носители гомозиготы Arg16-Gln27 показывали противоположный результат [4].

Цель

Изучить особенности изменения гемодинамических показателей в ответ на прием пропранолола у пациентов с циррозом печени.

Материал и методы исследования

В проспективном когортном исследовании приняли участие 47 пациентов с ЦП различной этиологии, среди которых было 30 (63,83%) мужчин и 17 (36,17%) женщин. Медиана возраста составила 57,0 (95%ДИ:52,95–61,68) лет. Все участники исследования были европеоидами и постоянно проживали на территории Республики Беларусь. У 51,06% (n=24) пациентов имела место вирусная этиология ЦП. У 29,79% (n=14) пациентов этиология ЦП была не известна. Алкогольное поражение печени отмечалось в 12,77% (n=6) случаев. Остальные 6,38% (n=3) приходились на первичный билиарный холангит и смешанный вариант ЦП.

Все участники исследования были информированы о его целях и предстоящих процедурах, а также у них было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Прием пропранолола в дозе 40 мг производился утром однократно внутрь. До и через 2 часа после приема пропранолола с соблюдением всех необходимых требований проводилось измерение артериального давления (АД) и пульса.

Генотипирование одиночных нуклеотидных полиморфизмов rs1042713 (Arg16Gly) и rs1042714 (Gln27Glu) гена β 2-АР выполнялось с помощью метода полимеразной цепной реакции путем анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ампликонов (ПДРФ-анализ).

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), лицензионный номер 12334567. Для проверки нормальности распределения использовался тест Шапиро-Уилка. Вследствие ненормальности распределений количественные показатели описывались в виде медианы (Me) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот. Количественные признаки в трех несвязанных группах сравнивались с применением критерия Краскала-Уоллиса, двух независимых групп – критерия Манна-Уитни. В качестве специализированного непараметрического post-hoc теста использовался тест Коновера. Сравнение двух связанных совокупностей проводилось с применением критерия Вилкоксона. Уровень статистической значимости установлен равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждения

На первом этапе проведен анализ гаплотипического разнообразия гена β 2-АР среди пациентов с ЦП. Оказалось, что наиболее распространенными явились гетерозиготные варианты гаплотипов гена β 2-АР, которые встречались в 51,06% случаев (n=24). Несколько реже выявлялись гомозиготные варианты Gly16-Glu/Gln27, которые имели место у 36,17% (n=17) пациентов. Самым редким стал гаплотип Arg16-Gln27, который был обнаружен в 12,77 % (n=6) случаев.

На втором этапе проведена оценка гемодинамических показателей (частоты сердечных сокращений и среднего артериального давления) у пациентов с ЦП с различными гаплотипами гена β 2-АР до и после приема пропранолола (таблица 1–2).

Какие-либо различия в частоте сердечных сокращений (ЧСС) как до, так и после приема пропранолола среди носителей всех трех гаплотипов не наблюдались (таблица 1).

Таблица 1 – Анализ динамики частоты сердечных сокращений у пациентов с ЦП с различными гаплотипами гена β 2-АР до и после приема пропранолола

Группы пациентов	ЧСС; уд/мин; Ме (95% ДИ)		Р**	ΔЧСС (%), Ме (95% ДИ)	Р***
	Прием анаприлина				
	До	После			
Гомозиготы Gly16-Glu/ Gln27	71,11 (66,02-74,00)	59,00 (55,00-62,95)	0,0003	-25,00 (-12,53 – -25,35)	—
Гомозиготы Arg16-Gln27	66,00 (60,00-81,25)	59,50 (53,39-71,64)	0,03	-10,41 (-8,59 – -11,98)	0,01 (1-2)
Комплексные гетерозиготы	70,00 (65,49-76,01)	61,00 (60,00-63,00)	<0,0001	-11,99 (-9,95 – -15,21)	0,03 (1-3)
Р*	0,61	0,26		0,01	

*p для теста Краскала-Уоллиса; p** для теста Вилкоксона; p*** для Манна-Уитни

В то же время, как видно из таблицы 1, прием пропранолола (40 мг внутрь однократно) привел к существенному снижению ЧСС у носителей всех трех гаплотипов (p<0,05).

Однако, степень снижения ЧСС (Δ ЧСС, %) была выше у носителей гомозигот Gly16-Glu/Gln27 в сравнении с носителями гомозигот Arg16-Gln27 ($p=0,01$) и комплексных гетерозигот ($p=0,03$).

Уровень среднего артериального давления (СрАД) как до, так и после приема пропранолола среди носителей всех трех гаплотипов существенных различий не продемонстрировал (таблица 2).

Таблица 2 – Анализ динамики среднего артериального давления у пациентов с ЦП с различными гаплотипами гена $\beta 2$ -АР до и после приема пропранолола

Группы пациентов	СрАД, мм рт.ст., Ме (95% ДИ)		p**	Кратность изменения СрАД, Ме (95% ДИ)
	Прием анаприлина			
	До	После		
Гомозиготы Gly16-Glu/ Gln27	93,00 (83,06–99,95)	83,00 (78,08–90,00)	0,002	0,90 (0,89–0,93)
Гомозиготы Arg16-Gln27	94,00 (83,97–101,84)	92,00 (82,19–96,61)	0,35	0,95 (0,89–1,08)
Комплексные гетерозиготы	93,00 (92,00–97,00)	85,00 (83,00–88,51)	0,0002	0,92 (0,91–0,93)
p*	0,99	0,48		0,10

p* для теста Краскела-Уоллиса; p** для теста Вилкоксона

Тем не менее, как видно из таблицы 2, прием пропранолола (40 мг внутрь однократно) привел к существенному снижению СрАД только у носителей гомозигот Gly16-Glu/Gln27 ($p=0,002$) и комплексных гетерозигот ($p=0,0002$). У носителей гомозигот Arg16-Gln27 СрАД значительного снижения не продемонстрировало ($p=0,35$). Кратность изменения СрАД среди носителей всех трех гаплотипов существенных различий не продемонстрировал ($p=0,10$).

Выводы

1. У пациентов с ЦП наиболее распространенными явились гетерозиготные варианты гаплотипов гена $\beta 2$ -АР, которые встречались в 51,06% случаев. Несколько реже являлись гомозиготные варианты Gly16-Glu/Gln27, которые имели место у 36,17% пациентов. Самым редким стал гаплотип Arg16-Gln27, который был обнаружен в 12,77% случаев.

2. Степень снижения ЧСС была выше у носителей гомозигот Gly16-Glu/Gln27 в сравнении с носителями гомозигот Arg16-Gln27 ($p=0,01$) и комплексных гетерозигот ($p=0,03$).

3. Выраженное снижение СрАД было обнаружено у носителей гомозигот Gly16-Glu/Gln27 ($p=0,002$) и комплексных гетерозигот ($p=0,0002$). У пациентов с наличием гомозигот Arg16-Gln27 СрАД значительного снижения не продемонстрировало ($p=0,35$).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Щёктова, А. П. Циррозы печени / А. П. Щёктова // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 4. – С. 41–57.
2. García-Pagán, J. C. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis / J. C. García-Pagán, J. Gracia-Sanch, J. Bosch // Journal of Hepatology. – 2012. – Vol. 57, № 2. – P. 458–461.
3. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management / G. Garcia-Tsao, J. G. Abraldes, A. Berzigotti [et al.] // Journal of Hepatology. – 2017. – Vol. 6, № 1. – P. 310–335.
4. β -2 Adrenergic receptor gene polymorphism and response to propranolol in cirrhosis / D. R. Kong, J. G. Wang, B. Sun [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2015. – Vol. 21, № 23. – P. 7191–7196.