

УДК 616.12-008.331.1+616.36-004]:615.22

**ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ПАЦИЕНТОВ  
С ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ ПРОПРАНОЛОЛОМ**

*Сенникова А. В.*

**Научный руководитель: д.м.н., профессор *Е. И. Михайлова***

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

***Введение***

В настоящее время хронические заболевания печени представляют большую значимость в медицинской и социальной сфере. Ежегодный рост частоты вирусных поражений печени неуклонно приводит к повышению числа больных циррозом печени. Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) — завершающее звено в последовательном развитии осложнений цирроза печени, вызванных прогрессирующим фиброзом ткани печени, блоком току крови через ее ткань, развитием синдрома портальной гипертензии, за которым следует сброс крови по путям коллатерального кровообращения и прогрессирующее расширение вен пищевода с последующим их разрывом. ВРВП выявляются у 30–40 % больных с циррозом печени, а у 30 % пациентов с большим диаметром ВРВП уже в течение первых 2 лет будут наблюдаться кровотечения, часто массивные и угрожающие их жизни и здоровью. Ввиду этого на сегодняшний день усилия многих врачей направлены на поиск методов, предупреждающих развитие кровотечения из ВРВП. В практическом здравоохранении существует ряд препаратов, оказывающих несомненное действие на разные звенья патофизиологического процесса формирования портальной гипертензии и ее осложнений. Одними из наиболее эффективных в снижении давления в сосудах портальной системы и с большой доказательной базой в предотвращении первичного кровотечения из ВРВП у пациентов с циррозом печени являются препараты из группы неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов. Самым популярным и доступным препаратом этой группы является пропранолол. По данным большинства исследований показано, что профилактическая терапия пропранололом способствует снижению печеночно-венозный градиент давления (ПВГД) ниже 12 мм рт. ст. и тем самым эффективно предупреждает кровотечения из ВРВП [1]. В то же время часть исследований выявило случаи неэффективности неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов в коррекции портальной гипертензии. Так, в исследовании Vilas-Boas W.W. с соавт. при изучении 60 пациентов с циррозом печени и ВРВП снижение ПВГД на фоне терапии пропранололом не произошло у 24 пациентов, даже несмотря на то, что они принимали максимально переносимые дозы лекарственного средства. Ввиду незначительного снижения уровня ПВГД они оставались подвержены серьезному риску в связи с развитием частых кровотечений [2]. Вероятно, это связано с полиморфностью гена  $\beta$ 2-адренорецептора (ADRB2). Возможно, полиморфизм гена ADRB2 играет ключевую роль в снижении ПВГД и профилактике кровотечений из ВРВП. В большей степени этот вопрос изучен в кардиологии, где доказана роль полиморфизм гена ADRB2 в регуляции функции сердечно-сосудистой системы.

***Цель***

Изучить влияние полиморфизма гена ADRB2 на ответ коррекции пропранололом портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени.

***Материал и методы исследования***

Был проведен анализ современной медицинской научной литературы по вопросу влияние полиморфизма гена ADRB2 на ответ коррекции пропранололом портальной

гипертензии у пациентов с циррозом печени. Изучено 15 русскоязычных и 15 англоязычных источников.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Неселективные бета-блокаторы считаются основой терапии портальной гипертензии в течение последних 25 лет, с тех пор как Lebrech D. с соавт. впервые продемонстрировали в рандомизированном контролируемом исследовании успешное снижение уровня давления в системе воротной вены с помощью пропранолола у 18 больных с циррозом печени и кровотечениями из ВРВП [3]. Несколько позже J. P. Pascal, P. Calès в проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании изучили 230 пациентов с циррозом печени и крупными ВРВП. Они показали, что пропранолол при достаточно хорошей переносимости позволял уменьшить частоту возникновения первичного кровотечения в соотношении 72 % в группе пропранолола по сравнению с 39 % в группе плацебо [4]. Однако около 40 % пациентов с циррозом печени и ВРВП в достаточной степени не отвечают на лечение пропранололом [2]. Предполагается, что одной из возможных причин этого, является полиморфизм гена ADRB2. Работы, посвященные этому вопросу, единичны и касаются пациентов в основном монголоидной расы, а полученные исследователями результаты зачастую являются противоречивыми. Например, J. Turnes с соавт. в своем исследовании не нашли убедительных доказательств влияния гена ADRB2 на эффективность пропранолола в коррекции портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени и ВРВП, даже, несмотря на то, что гаплотипы Gly16:Gln27 и Gly16:Glu27 гена ADRB2 однозначно определяли более выраженный ответ со стороны частоты сердечных сокращений, сердечного индекса и печеночного кровотока [5]. В то же время Kong D.R. с соавт. в своем исследовании с участием 64 пациентов с циррозом печени обнаружили, что те же гаплотипы (Gly16:Gln27 и Gly16:Glu27) демонстрировали показало более значимое снижение ПВД в сравнении с гаплотипом Arg16:Gln27 [6].

#### **Выводы**

Таким образом, мы установили, что пропранолол, являясь эффективным средством в коррекции портальной гипертензии у пациентов с циррозами печени и ВРВП, в ряде случаев оказывается бесполезным и, тем самым, создает условия для прогрессирования заболевания и развития кровотечений. Возможной причиной такого феномена является полиморфизм гена ADRB2. Однако исследования, посвященные этому вопросу единичны, неоднозначны и посвящены в основном монголоидной расе. Следовательно, с учетом быстрого роста количества пациентов, страдающих заболеваниями печени, изучение данной тематики актуально и имеет большое клиническое и социальное значение.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. *Cerqueira, R. M.* Risk factors for in-hospital mortality in cirrhotic patients with oesophageal variceal bleeding / R. M. Cerqueira // *Eur J Gastroenterol Hepatology*. — 2012. — Vol. 24. — P. 551–557.
2. *Vilas-Boas, W. W.* Effect of propranolol on the splanchnic and peripheral renin angiotensin system in cirrhotic patients / W. W. Vilas-Boas // *World J Gastroenterol*. — 2008. — Vol. 14. — P. 6824–6830.
3. *Guadalupe, Garcia-Tsao* Применение β-блокаторов при циррозе печени: второе окно / Garcia-Tsao Guadalupe // *Journal of Hepatology* (рус. вариант). — 2016. — Т. 2, № 2. — С. 5–8.
4. Propranolol in the Primary Prevention of Upper Gastrointestinal Tract Haemorrhage in Patients with Cirrhosis of the Liver and Oesophageal Varices [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-198900372-00011>. — Дата доступа: 18.11.2018.
5. *Turnes, J.* Influence of beta-2 adrenergic receptor gene polymorphism on the hemodynamic response to propranolol in patients with cirrhosis / J. Turnes // *Hepatology*. — 2006. — Vol. 43. — P. 34–41.
6. β-2 Adrenergic receptor gene polymorphism and response to propranolol in cirrhosis / D. R. Kong [et al.] // *World J Gastroenterol*. — 2015. — Vol. 23. — P. 7191–7196.